

**Zur Ultrastruktur der organotypischen Hodentumoren
des Hundes, zugleich ein Beitrag zur Ultrastruktur der
germinativen Zellen, der Sertoli- und
Leydigischen Zwischenzellen**

Chanja Pukkavesa

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555625_0041

Aus dem Institut für Tierpathologie (Lehrstuhl für Allgemeine
Pathologie und Pathologische Anatomie) des Fachbereichs
Tiermedizin der Universität München
Lehrstuhl: Prof. Dr. Joachim von Sandersleben

Arbeit angefertigt unter
Leitung
von
Prof. Dr. Joachim von Sandersleben

Zur Ultrastruktur der organotypischen Hodentumoren des Hundes,
zugleich ein Beitrag zur Ultrastruktur der germinativen Zellen,
der Sertoli- und Leydigischen Zwischenzellen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
des Fachbereichs Tiermedizin der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Chanja Pukkavesa
aus
Prachinburi, Thailand

München 1977



Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Tiermedizin der Universität
München

Dekan: Prof. Dr. B. Vollmerhaus
Referent: Prof. Dr. J. von Sandersleben
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. H.-G. Liebich

Tag der Promotion: 25. Februar 1977

Gliederung

	Seite
A. Einleitung	1
B. I. Ultrastruktur der normalen hodenspezifischen Zellen	2
a) Literatur	2
1. Leydig'sche Zwischenzellen	2
2. Sertolizellen	4
3. Germinative Zellen	6
b) Eigene Untersuchung	9
1. Material und Methode	9
2. Ergebnisse ultrastruktureller Untersuchungen an normalen Hoden des Hundes	10
B. II. Ultrastruktur der Zellen in Hodentumoren	19
a) Literatur	19
1. Klassifizierung der Hodentumoren des Hundes (auf Grund der Lichtmikroskopie)	19
2. Biologisches Verhalten und endokrine Aktivität von Hodentumoren des Hundes	24
3. Ultrastruktur von Hodentumoren anderer Spezies	26
b) Eigene Untersuchungen	32
1. Material und Methode	32
2. Ergebnisse ultrastruktureller Untersuchungen an Hodentumoren des Hundes	34
C. Diskussion	62
D. Zusammenfassung	70
Summary	72
E. Literaturverzeichnis	74

A. Einleitung

In der Geschwulstpathologie stellen die Hodentumoren des Hundes kein allzu großes Problem dar. Sie spielen eigentlich mehr aufgrund ihrer gelegentlich feststellbaren endokrinen Aktivität eine Rolle als im Hinblick auf ihre Bösartigkeit. Über metastasierende Hodentumoren bei Hunden wird nur vereinzelt in der Literatur berichtet und auch im hiesigen Institut für Tierpathologie werden nur sehr selten metastasierende Hodentumoren festgestellt. Hinsichtlich der Klassifizierung treten Probleme dann auf, wenn sich einzelne Tumoren nicht in die 3 organotypischen Tumorgruppen, die Seminome, die Sertolizelltumoren und die Leydigzelltumoren einreihen lassen.

Um derartige Problemfälle in Zukunft eventuell mit Hilfe des Elektronenmikroskopes abzuklären, wurde mir die Aufgabe gestellt, nach typischen ultrastrukturellen Merkmalen der drei oben genannten Hodentumortypen des Hundes zu suchen. Um hierfür die Grundlagen zu schaffen, mußte jedoch erst die Ultrastruktur der hodenspezifischen Zellen im gesunden Hoden untersucht werden. Bislang existiert lediglich eine Arbeit über die Feinstruktur der Leydigzellen des Hundes, die der übrigen organospezifischen Zellen dieser Spezies ist meines Wissens noch nicht beschrieben.

B. I. Ultrastruktur der normalen hodenspezifischen Zellen

a) Literatur

1. Leydig'sche Zwischenzellen

Beschreibungen der Ultrastruktur von Leydig'schen Zwischenzellen liegen für den Menschen und die gängigen Labortiere, einschließlich des Schweines und des Hundes vor (u.a. FAWCETT und BURGOS, 1960; LEESON, 1963; CHRISTENSEN, 1965; CHRISTENSEN und FAWCETT, 1966; MURAKAMI, 1966; DE KRETZER, 1967; SINHA und SEAL, 1969; ICHIHARA, 1970; ROTH et al., 1970; ROTHWELL, 1973; SETOGUTI et al., 1974; DIERICH und WROBEL, 1974; KURLAND et al., 1975). Die Feinstrukturen dieser Zellen gleichen sich im wesentlichen, Unterschiede existieren in der Quantität der beschriebenen Zellkompartimente. Die Leydig'schen Zwischenzellen liegen als Einzelzellen, meist aber in Zellgruppen im Raum zwischen den Tubuli seminiferi. Sie sind von einer Basalmembran gegen das umgebende Bindegewebe abgegrenzt. Regelmäßig liegen in unmittelbarer Nähe der Leydig-Zellgruppen kleine Blutgefäße, die ihrerseits von Basalmembranen umgeben sind. Die Leydigzellen sind mäßig große Zellen; die Plasmalemma benachbarter Zellen zeigen geringgradige Interdigitationen, häufig liegen zwischen ihnen auch kleinere freie Räume, in denen Kollagenfasern liegen können (ROTH et al., 1970). Desmosomen oder ähnliche Bildungen werden nur von wenigen Untersuchern beschrieben (CHRISTENSEN, 1965; SETOGUTI et al., 1974). Als besonderes Charakteristikum der intersti-

tiellen Zellen des Hodens gelten das glatte endoplasmatische Retikulum und die Mitochondrien vom Tubulustyp. Das agranuläre endoplasmatische Retikulum kommt in besonders großen Mengen vor, liegt z.T. circular um Zellorganellen und ist oft fenestriert. Es füllt einen Großteil des Cytoplasmas aus und soll der Sitz wichtiger Enzyme der Steroidsynthese und Speicher für Cholesterin, dem Grundbaustein für Steroide sein; auch die Mitochondrien vom Tubulustyp sollen eine wichtige Rolle bei der Steroidsynthese spielen (MUROTA, SHIKITA und TAMAOKI, 1965; CHRISTENSEN und FAWCETT, 1966; DIERICHs und WROBEL, 1974). Neben diesen beiden Charakteristika imponieren große Golgikomplexe und zahlreiche dichte Körper, teils Lysosomen und Microbodies. Auch Lipofuscin, Paroxysomen und intracytoplasmatische Filamente sowie Glykogengranula werden beschrieben. Besonders bei SETOGUTI et al. (1974) werden bei der Beschreibung der interstitiellen Zellen des Hundes die Filamente als wirbelartig angeordnete wichtige Zellbestandteile angesprochen. Zwischen den Organellen liegen Cysternen des rauen endoplasmatischen Retikulums und freie Ribosomen. Weiterhin kommen spezieunterschiedlich verschieden große Mengen von Fetttropfen in den Leydigzellen vor. Es ist bekannt, daß beim Hund, Meerschweinchen und beim Menschen besonders viel intrazelluläres Fett vorhanden ist. Als Besonderheit werden beim Menschen sogenannte Reinke-Kristalle gefunden (REINKE, 1896; BUKOFZER, 1924; ABLE und LEE, 1969; DE KRETZER, 1967), die bereits aus der Lichtmikroskopie bekannt sind.

2. Sertolizellen

Auch die Ultrastruktur der Sertolizellen zahlreicher Spezies ist bereits beschrieben (HORSTMANN, 1961; BAWA, 1963; BRÖKELMANN, 1963; ABLE und LEE, 1966; NAGANO, 1966 und 1968; FLICKINGER und FAWCETT, 1967; DYM, 1973; SCHULZE, 1974; WROBEL und DIERICHs, 1975), über die des Hundes jedoch liegt nach meiner Information bisher kein Untersuchungsbericht vor.

Die Sertolizellen geschlechtsreifer Tiere liegen mit ihrem basalen Pol der Basalmembran auf und reichen mit ihrem apikalen Teil weit in das Lumen der Tubuli seminiferi hinein. Als Stützgerüst und Nahrzellen umfassen sie die germinativen Zellen bis zur reifen Samenzelle. Sie sind länglich und bilden nur wenig Mikrovilli oder Fortsätze zur Verzahnung benachbarter Plasmalemma aus. Über Desmosomen wird beim Menschen (BAWA, 1963; ABLE und LEE, 1966), über spezielle Konnexbildungen bei Mensch, Schwein und anderen Tierarten berichtet (FLICKINGER und FAWCETT, 1967; SCHULZE, 1974; DIERICHs und WROBEL, 1975). Der Kern der Sertolizellen liegt immer im basalen Zellteil. Er ist groß und besitzt tiefe Incisionen. Das Chromatin ist gleichmäßig über das ganze Karyoplasma verteilt. Der Besatz der Zellen mit Organellen ist nur mäßig; es finden sich im basalen Teil eher runde, im proximalen Teil ausgesprochen längliche Mitochondrien. Golgiapparat und das rauhe endoplasmatische Retikulum sind wechselnd stark ausgeprägt,

ebenso das agranuläre. Als Besonderheit werden "annulatae lamellae" gefunden. Auch freie Ribosomen werden beschrieben. Als weiteres Charakteristikum findet man beim Menschen sogenannte Cristalloide nach CHARCOT-BÖTTCHER (BAWA, 1963; NAGANO, 1966; SCHULZE, 1974). Es handelt sich dabei um Körper aus Filamenten in regelmäßiger Anordnung. Daneben finden sich in den Sertolizellen große Phagosomen, primäre und sekundäre Lysosomen sowie Pigmentgranula, die vermutlich Endzustände der Phagocytose und Verdauung von Restkörpern der Spermiogenese darstellen. Größere und kleinere Fetttropfen und Vesikel mit unterschiedlichem elektronendichtem Inhalt sind darüber hinaus ein häufiger Befund in Sertolizellen. Auch Glykogengranula in wechselnden Mengen werden gesehen. Von einigen Untersuchern werden auch intracytoplasmatische Mikrotubuli und Filamente erwähnt, die als Endoskelett dienen sollen (NAGANO, 1966; SCHULZE, 1974; WROBEL und DIERICH, 1975). SCHULZE (1974) beschreibt auch kleine sehr dichte Vesikel mit einem sie umgebenden Hof, die wie Katecholamingranula aussehen. Sie hält es für möglich, daß es sich hier um das morphologische Substrat für lokal wirksame Hormone handelt.

3. Germinative Zellen

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit besteht nicht darin, eine Beschreibung der Spermiogenese beim Hund zu liefern, sondern es sollen charakteristische Strukturelemente der germinativen Zellen mit dem Ziel aufgezeigt werden, mit Hilfe dieser Merkmale später eventuell lichtmikroskopisch diagnostisch unklare Hodentumorfälle durch Zuhilfenahme des Elektronenmikroskopes zu klären. Der Entwicklungsgang der Spermien wird also nur soweit wie unbedingt nötig angesprochen.

Die in reifen Hoden anzutreffenden Differenzierungsstufen reichen von den Spermatogonien, von denen beim Menschen 4 Typen unterschieden werden (ROWLEY et al., 1971), über die verschiedenen Stadien der Spermatocyten und der Spermatischen hin zu den reifen Spermien, die den Stütz- und Nährverband der Sertolizellen verlassen. Der Formenwandel und die Rationalisierung der Zellausstattung hin zur funktionell optimalen Form des Spermiums bringt es mit sich, daß jede Reifungsstufe der Keimzellen eine andere Form, Stellung oder Organelenausstattung besitzt. Trotzdem sind zum mindesten alle frühen Formen der Samenzellen gewisse Merkmale eigen, die an den verschiedensten Tierarten untersucht und immer wieder festgestellt wurden (BURGOS u. FAWCETT, 1955; FERNER und MÜLLER, 1961; MEYER, 1961; HORSTMANN, 1961; NICANDER und PLOEN, 1969; ROWLEY et al., 1971; WARTENBERG et al., 1971; DYM und FAWCETT, 1971; BERNARD und CONNER, 1973; ALTORFER et al., 1974).

Ihnen ist zunächst einmal die Zellform gemeinsam: es handelt sich um Zellen mit großem und insgesamt abgerundetem Zelleib. Das Cytoplasma ist hell und mit zahlreichen Ribosomen und Polysomen, die etwa gleichmäßig über den Körper verteilt sind, versehen. Die Organellenausstattung ist in aller Regel spärlich. Sie besteht aus wenig rauhem und wenig bis mäßig ausgebildetem agranulärem, endoplasmatischem Retikulum, zwar recht zahlreichen aber kleinen Mitochondrien und einem deutlichen Golgiapparat, aus dem sich später die sogenannte Acrosomenvakuole bildet. Wenige Microtubuli ziehen von einem Zelleib zum anderen durch Interzellularbrücken, die der Synchronisierung der Spermenreifung dienen sollen. Fetttropfen und Pigmentgranula werden nicht gesehen. Als spezielles Organell kann der sogenannte chromatoid body genannt werden, der im Laufe der Spermatidendifferenzierung auftritt. Der Kern früher germinativer Zellen ist rund bis oval, zeigt zunächst wenig elektronendichtes Chromatin um später allerdings zur typischen kondensierten Spermienkopfform umgewandelt zu werden. Die Plasmalemma sind ausgeglichen und ohne große Unebenheiten. Die Spermatogonien können basal der Basalmembran aufsitzen, während die späteren Formen von den Sertolizellen vollständig umhüllt werden. Über besondere Kontaktstellen an den aneinandergrenzenden Plasmalemma von menschlichen germinativen Zellen untereinander und zwischen germinativen Zellen und Sertolizellen berichten ALBERT et al. (1974). Sie fanden Desmosomen und desmosomes

ähnliche Gebilde zwischen diesen Zellen in geringer Anzahl.

Die Weiterentwicklung der Spermatiden zu Spermien bringt sowohl eine Verlagerung des Kernes als auch eine Umorganisation des Cytoplasmas. Als markante Punkte seien nur die Bildung der Acrosomenvacuole, die Eindellung des Zellkerns, die Entstehung des Acrosoms und die Kondensierung des Zellkerns sowie die Ausbildung des Spermischwanzes genannt. Die Entwicklung gipfelt letztlich in der Abstossung des sogenannten Residualkörpers (der von den Sertolizellen phagozytiert wird) und im Freiwerden des Spermiums. Aus den eingangs genannten Gründen soll und kann auf Einzelheiten dieser Vorgänge hier nicht weiter Bezug genommen werden, sie sind bei der Diskussion um die Tumorzellmorphologie nicht von Bedeutung.

B.I.b. Eigene Untersuchung

B.I.b.1. Material und Methoden

Für die Untersuchung der Normalstruktur wurden Hoden von 5 Hunden unterschiedlichen Alters verwendet. Die Hoden wurden von Tieren gewonnen, die entweder wegen einseitigen Hodentumors beidseitig kastriert wurden oder wegen einer nicht dieses Organ betreffenden Krankheit getötet wurden. Es wurden nur Hoden für die elektronenmikroskopische Untersuchung verwendet, bei denen durch lichtmikroskopische Überprüfung eine ungestörte Spermiogenese festgestellt wurde.

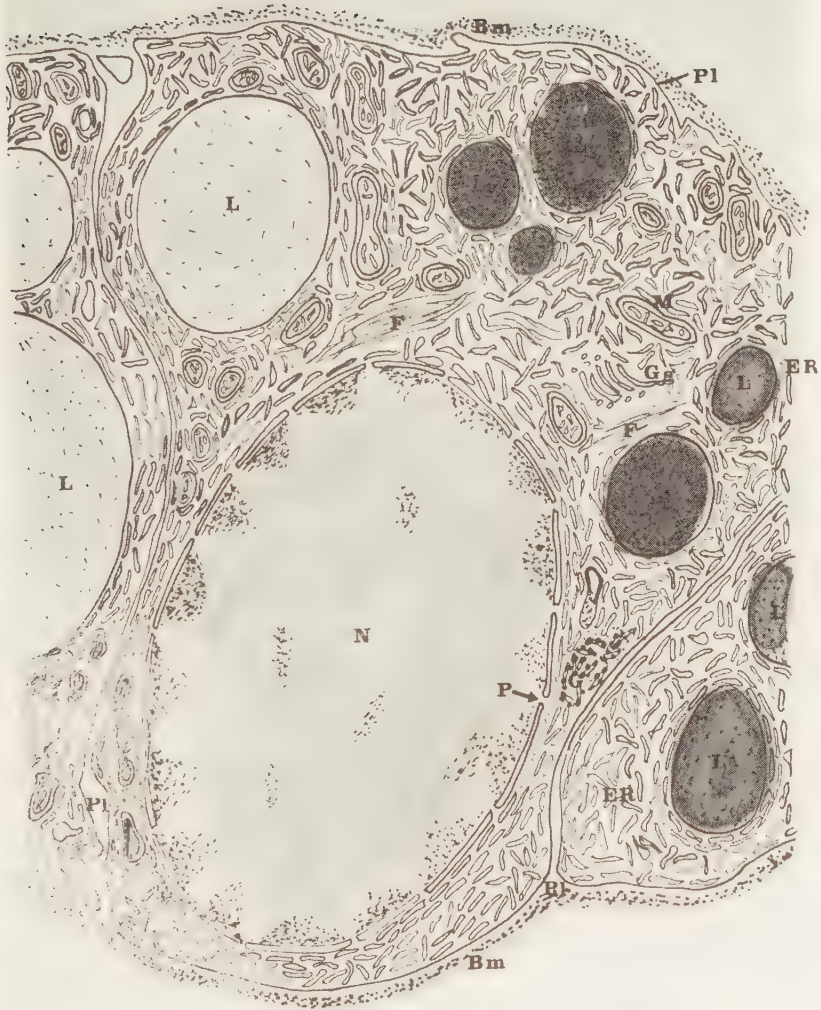
Die für die elektronenmikroskopische Untersuchung bestimmten Proben wurden unmittelbar nach der Operation bzw. nach dem Tod der Tiere entnommen und in Scheiben mit einer Kantenlänge von etwa 4 mm zerteilt. Nach kurzer Vorfixation in 6,25 % gepuffertem Glutaraldehyd wurden daraus Blöcken von maximal 1 mm Kantenlänge hergestellt und 2 Stunden in obigem Fixativ fixiert. Anschließend wurde das Gewebe in 0,1 M Phosphatpuffer gründlich gewaschen. Nach weiterer Fixation und Kontrastierung in 1 % Osmiumtetroxid schloß sich die Entwässerung in aufsteigender Alkoholreihe und die Einbettung in Durcupan ACM an. Auf einem Reichert-Mikrotom OMU 2 wurden Semidünnschnitte von 1 μ für die lichtmikroskopische Beurteilung und Dünnschnitte für die Darstellung der Ultrastruktur hergestellt. Die Semidünnschnitte wurden mit Safranin-Toluidinblaulösung gefärbt,

die Dünnschnitte mit Uranylacetat und Bleicitrat kontrastiert. Die elektronenoptische Auswertung erfolgte mit einem Siemens-Elmiskop IA.

B.I.b.2. Ergebnisse ultrastruktureller Untersuchungen an normalen Hoden des Hundes

Die Leydig- oder Zwischenzellen normaler Hundehoden (schematische Zeichnung 1) liegen zwischen den Tubuli seminiferi, einzeln oder meist in Gruppen, oft eng an Gefäße angelehnt. Sie sind gegen das Stroma durch Basalmembranen von ca. 1000 Å Dicke abgegrenzt. Die Membranen benachbarter Zellen liegen meist sehr dicht aneinander und lassen nur einen schmalen Zwischenzellraum erkennen. Gelegentlich ist dieser Raum auch lakunenartig geweitet, und es können Kollagenfibrillen ohne Ausbildung von Basalmembranen in ihnen gefunden werden. Desmosomen oder ähnliche Kontaktstellen zwischen Leydigzellen wurden nie, Mikrovilli und Verzahnungen solcher Strukturen benachbarter Zellen dagegen öfters gesehen. Pinocytotische Caveolae konnten gelegentlich beobachtet werden. Die Zellen selbst sind meist in ihrer Form ausgeglichen und ohne lange Fortsätze.

Schon bei schwacher Vergrößerung fallen dem Betrachter als besonderes Charakteristikum der Zwischenzellen zahlreiche große teilweise membranumgebene Lipidtropfen auf. Sie nehmen häufig fast die Hälfte des cytoplasmatischen

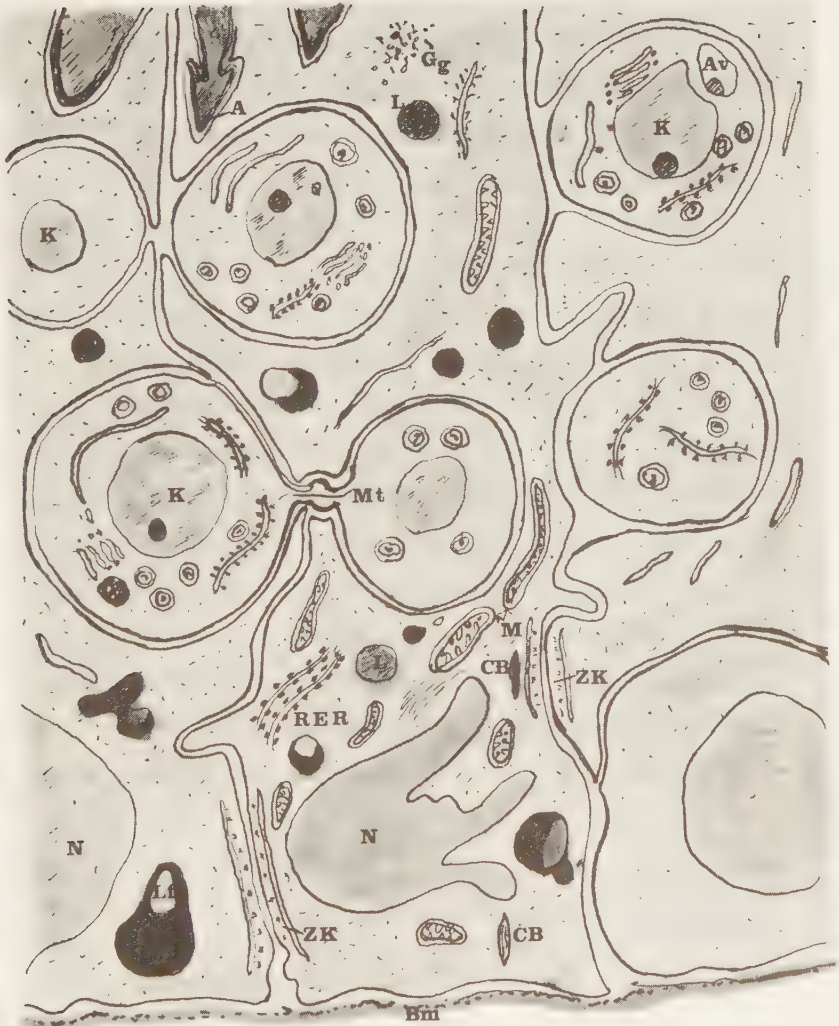


Schema einer Leydigzelle beim Hund 1

Nucleus (N), Kernporen (P), Lipidtropfen (L), glattes endoplasmatisches Retikulum (ER), Lysosomen (Ly), Lipofuscingranulum (Lf), Mitochondrien (M), Filamente (F), Basalmembran (Bm), Plasmalemm (PL), Glykogen (G), Golgi (Gg).

Raumes ein. Weitere große Teile des Zellraumes werden durch massenhaft vorhandene glatte Vesikel und agranuläres, miteinander kommunizierendes endoplasmatisches Retikulum eingenommen. Die Fetttropfen und auch andere cytoplasmatische Bestandteile können ringartig von lamellär angeordnetem agranulärem, gefenstertem endoplasmatischem Retikulum umgeben sein. Rauhes endoplasmatisches Retikulum ist nur spärlich vorhanden. Das Golgifeld ist deutlich ausgebildet. Die Mitochondrien sind in der Regel länglich und verhältnismäßig groß, ihre Matrix ziemlich elektronendicht. Oft sind größere, auch etwas verzweigte Mitochondrien und solche, die ein tubuläres Cristasystem einschließen, zu sehen. Häufig sind im Plasma zum Teil sehr große "dense bodies" zu finden, auch Lipofuscin-tropfen sind nicht selten. Im ganzen Cytoplasma kommen feine Filamente von ca. 70 Å Dicke in größeren oder kleineren Bündeln ohne bestimmte Ordnung zwischen den Organellen vor. Regellos im Cytoplasma verteilt können Ribosomen und Polysomen angetroffen werden.

Die Kerne der Leydigzellen sind in der Regel oval oder rundlich, nur ganz selten fallen tiefe Incisionen auf. Die Kernmembran weist deutliche Poren auf, das Chromatin liegt hauptsächlich in der Randzone kondensiert. Nucleoli sind meist nicht auffällig.



Schematische Zeichnung 2

Sertolizellen mit Kern (N) und germinativen Zellen mit Kern (K); Mitochondrien (M), Kristalloide nach Charcot-Böttcher (CB), rauhes endoplasmatisches Retikulum (RER), Glykogen (Gg), Golgi (G), Lipofuscingranular (Lf), Mikrotubuli (Mt), Filamente (F), Basalmembran (Bm), spezielle Zellkontakte (ZK); Akrosomavacuole (Av), Lipid (L), Akrosom (A).

Die Basis der Sertolizellen (Schematische Zeichnung 2) liegt am Rand der Samenkanälchen. Sie sind gegen das umgebende Stroma durch eine Basalmembran abgegrenzt und reichen bis zum Lumen. Die Sertolizellen sind große und außerordentlich vielgestaltige Zellen, die in ihrer Form weitgehend vom Besatz mit germinativen Zellen variiert werden. Vor allem gegen das Lumen zu liegen häufig nur schmale Ausläufer zwischen reifenden Spermatiden. Die Sertolizellen sind in ihren basalen Anteilen untereinander durch eine besondere Ausbildung der Zellmembran verbunden, die bei schwacher Vergrößerung gewisse Ähnlichkeiten mit einem Reißverschluß haben. Dieser Eindruck entsteht dadurch, daß feinfibrilläres kleingebündeltes Material beiderseits der eng benachbarten Plasmalemma alternierend angehäuft ist. Zum Zellinnern wird dieses Gebilde visuell durch glatte Membranen des endoplasmatischen Retikulums, die auch schmale Lücken aufweisen können, abgetrennt. Es sieht so aus, als ob dieses System über große Stücke des basalen Teils benachbarter Sertolizellplasmalemma aufgebaut würde.

An den Kontaktstellen "Sertolizelle/germinative Zelle" sind keine speziellen Membrankontaktsysteme ausgebaut, auch Desmosomen wurden nicht gesehen.

Der Kern der Sertolizelle ist groß, tief gelappt und liegt immer nahe dem basalen Plasmalemma. Er zeigt eine homogene Verteilung des Chromatins. Nucleoli, die selten zu sehen sind, sind grobwabig konturiert.

Im Cytoplasma verteilt liegen zahlreiche Organellen. Besonders auffällig sind die im supranucleären Teil der Zelle liegenden länglichen Mitochondrien, die entsprechend der Zellorientierung radiär zum Tubulusrand liegen. Die Cristae zeigen keine Besonderheiten, häufig finden sich kleine sehr kontraststarke Granula in der mitochondrialen Matrix. Das Golgifeld ist nicht auffällig. Im Cytoplasma verteilt liegen einige längere Tubuli des endoplasmatischen Retikulums, die sowohl mit Ribosomen besetzt als auch agranulär sein können. Ebenfalls regellos im Cytoplasma verteilt liegen zahlreiche Ribosomen und Polyisomen. Besonders auffällig sind im Cytoplasma der Sertolizellen vor allem jedoch die zahlreichen, zum Teil sehr elektronendichten "dense bodies", die in verschiedenen Formen und Größen und mit unterschiedlichen hellen Arealen außerordentlich in ihrem Aussehen variieren. Gelegentlich wurden auch Kristalloide nach Charcot-Böttcher gesehen.

Da es in der vorliegenden Arbeit nur darum geht, die Zellen nach ihrem Aussehen und ihrem Organellengehalt zu charakterisieren, wird bei der folgenden Beschreibung der germinativen Zellen auf eine vollständige Beschreibung der Spermiogenese beim Hund verzichtet.

Die germinativen Zellen (schematische Zeichnung 2), d.h. auch ihre unreifen Formen, unterscheiden sich grundsätzlich von den ebenfalls in den Samenkanälchen vorhandenen Sertolizellen. Die Zellen sind insgesamt oval bis rund,

um dann später die typische Spermienform anzunehmen. Die Zellmembranen benachbarter germinativer Zellen und Sertolizellen weisen keine speziellen Kontaktstellen auf. Hingegen werden zwischen benachbarten Keimzellen öfters Interzellularbrücken gesehen. In ihrem Bereich können Zellausläufer auch mehrerer Sertolizellen angrenzen. Die Membran im Bereich der Interzellularbrücken ist stark verdickt.

Der Kern der frühen germinativen Zellen ist immer rund bis oval, um dann bei späteren Stadien nach Muldenbildung im Bereich der Akrosomenvacuole und Ausbildung des Akrosoms über verschiedene Stadien die typische Spermienkopfform anzunehmen.

Das Chromatin ist in flockiger Form etwa gleichmäßig über das Nucleoplasma verteilt, kleine elektronendichte Nucleoli sind fast regelmäßig zu sehen.

Das endoplasmatische Retikulum ist als rauhes und glattes ER in längeren einzeln liegenden Tubuli vertreten. Außerdem werden glatte, eng beieinander liegende Tubuli mit sehr kleinen Lumen gebildet. Besonders auffällig ist das stark entwickelte Golgfeld, das in den frühen Spermatiden als insgesamt rundliches vesikuläres Gebilde in der Nähe des Kernes lagert und aus dessen Bereich sich auch die zukünftige Akrosomenvacuole entwickelt. Als besonders typisch können die Mitochondrien angesehen werden, die verhältnismäßig klein und rund sind und eine zentrale vacuo-

lige Aufhellung aufweisen. Die Cristae dieser Mitochondrien liegen längs oder zirkulär. Im übrigen sind sie und auch das Golgisystem nach dem Freiwerden der Spermien in dem Residualkörper besonders deutlich zu sehen. Kernnah sieht man bei Spermatiden einen wabigen runden Körper mit einem Durchmesser von ca. 6000 Å. Gelegentlich werden Microtubuli gesehen, die auch durch die Interzellulärbrücken hindurch 2 Zellen miteinander verbinden können.

Das Cytoplasma selbst ist wenig elektronendicht mit mäßig vielen Polysomen, die über das ganze Cytoplasma verteilt sind.

Abschließend sollen die Merkmale der 3 Zellarten im normalen Hoden beim Hund nochmals tabellarisch wiedergegeben werden.

Charakteristika von Leydig'schen Zwischenzellen,

Sertoli- und germinativen Zellen beim Hund

	Leydig-Zellen	Sertoli-Zellen	Germinative Zellen
Lage zum Samenkanälchen	außerhalb	innerhalb	innerhalb
Form	ausgeglichen	gr.Zelleib länglich bis polymorph	rundlich bis oval bis spermienförmig
Kern	rund bis oval	gelappt	rund bis oval bis spermienkopfförmig
endoplasmatisches Retikulum	sehr viel	mäßig	wenig
Mitochondrien	mäßig, länglich	viel, länglich	wenig, rund
Golgiapparat	unauffällig	unauffällig	sehr stark entwickelt
Besonderheiten	sehr viel Fett- tropfen	sehr viele Pigmentgranula, und dichte Körper, Kristalloid nach Charcot-Böttcher	Chromatoid body

B.II.Ultrastruktur der Zellen in Hodentumoren

a) Literatur

1. Klassifizierung der Hodentumoren des Hundes (auf Grund der Lichtmikroskopie)

Die Hodentumoren machen nach einer statistischen Aufschlüsselung von ÜBERREITER (1964) einen erheblichen Teil der Tumoren beim Hund aus. Sie liegen nach dieser Aufstellung an 5. Stelle hinter Haut, Mamma (in dieser Aufstellung sind Hunde beiderlei Geschlechts erfaßt), Zirkumanaldrüsen und Augenlidern.

Die organotypischen Blastome des Hundehodens werden in drei große Gruppen eingeteilt (INNES, 1942; COTCHIN, 1960; MOULTON, 1961; SMITH und JONES, 1966; GEMBARDT, 1971; NIELSEN und LEIN, 1974), wobei betont werden muß, daß bei anderen Spezies und vor allem beim Menschen, aber auch beim Hunde weitere Typen vorkommen.

1) Seminome

2) Sertolizelltumoren

3) Leydigzell- oder Zwischenzelltumoren

Diese drei hodenspezifischen Neoplasien können einzeln oder multipel, nebeneinander oder ineinander wachsend in einem oder beiden Hoden beobachtet werden. Über die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Typen liegen unterschiedliche Angaben vor. So sind MOULTON (1961),

DOW (1962), MOSIMANN und KÖNIG (1964), GEMBARDT (1971) und LIPOWITZ et al. (1973) der Meinung, daß die Leydigzelltumoren die 1. Stelle in der Häufigkeitsskala einnehmen, während INNES (1942) diese Position den Seminomen zuweist und COTCHIN (1960) vor allem Sertolizelltumoren als häufigste Tumorform diagnostiziert. Die Diagnose wurde jeweils aufgrund histologischer Kriterien gestellt, die nachfolgend kurz anhand der WHO-Klassifizierung (NIELSEN und LEIN, 1974) abgehandelt werden sollen.

Seminome

a) intratubulärer Typ

Diese Form wird als die Frühform des Seminoms interpretiert und wird als kleines Tumorknötchen oder als Ansammlung tumorös veränderter Samenkanälchen gefunden. Letztere Form kann als Folge einer intratubulären Invasion oder im Sinne einer multicentrischen Entstehung gedeutet werden. Die Tubuli sind mit großen und uniformen Tumorzellen, die Spermatogonien ähneln, gefüllt. Sie besitzen große blasige Kerne mit auffälligen Nucleoli. Öfters erscheinen die lichtoptischen Basalmembranen von Tumorzellen durchbrochen.

b) diffuser Typ

Diese Form ist die häufigere. Sie besteht aus einer großen

Anzahl uniformer Zellen, die in dichten Massen zusammenlagern. Die Zellen ähneln den oben beschriebenen, man sieht jedoch oft Riesenkerne oder mehrkernige Zellen. Mitosen sind häufig. Stroma ist meist nur gering ausgebildet, kann jedoch eine Lobulierung vortäuschen. Neben der Größe der Tumorzellen gilt als besonders typisch das Auftreten von vacuolenhaltigen Histiozyten und lymphoider Zellen in Nestern zwischen den Tumorzellen.

Sertolizelltumoren:

a) intratubulärer Typ

Fast die Hälfte aller Sertolizelltumoren werden in Hoden mit tubulärer Atrophie aufgrund von Senilität oder Kryptorchismus gefunden. Die intratubulären Sertolizelltumoren bestehen aus vacuolenhaltigen, oft länglichen Zellen. Ihre Grenzen sind meist nicht deutlich auszumachen; so machen sie oft einen syncytialen Eindruck. Die Zellen stehen häufig palisadenartig auf ihrer lichtoptischen Basalmembran. Die Kerne sind ovoid, gebläht und schwach tingiert. Die Vacuolen des Cytoplasmas werden durch die bei der üblichen Fixation und Einbettung herausgelösten Fettropfen vorgetäuscht. Die Tumorzellen können die Basalmembran durchbrechen, Mitosen sind äußerst selten. Oft ist eine Fibrosierung des Stromas festzustellen.

b) diffuser Typ

Dieser Typ besteht aus großen Gruppen uniformer, schlecht anfärbbarer Zellen mit wenigstens z.T. ähnlichen Charakteristika wie sie bei den intratubulären Sertolizelltumoren beschrieben wurden. Die tubuläre Struktur jedoch ist vollständig verlorengegangen, wenngleich eine Unterteilung durch Stroma öfters erkennbar wird. Cystisch-hämorrhagische Gebiete sind häufig.

Leydigzelltumoren:

a) solider, diffuser Typ

Die Grenze zwischen den häufig auftretenden Hyperplasien Leydig'scher Zwischenzellen und echten Tumoren ist fließend, meist wird die makroskopisch sichtbare Knotenbildung als Kriterium für die Tumoreigenschaft herangezogen.

Der solide Leydigzelltumor besteht aus Gruppen einheitlicher, deutlich voneinander abgesetzter dunkler Zellen, die durch Bindegewebe mit vielen Blutgefäßen voneinander getrennt sind. Häufig liegen die Zellen palisadenartig um diese Blutgefäße, wobei die dunklen, kleinen und runden Kerne im gefäßabgewandten Teil des Cytoplasmas liegen. Der Zelleib enthält helle Vacuolen und lipochrome Pigmente. Mitosen werden nur sehr selten gefunden.

b) cystisch-vascularer (angiomatöser) Typ

Bei dieser Form liegen zwischen untereinander verbundenen Strängen von Tumorzellen Hohlräume, die entweder leer oder mit proteinhaltiger Flüssigkeit und häufig auch Erythrozyten gefüllt sind. Die Wände dieser Hohlräume sind meist mehrschichtig mit schmalen gefäßführendem Stroma als basaler Grenze. Auch in diesem Typ werden die durch palisadenartige Stellung der Zellen hervorgerufenen rosettenähnlichen Bilder gefunden.

c) pseudoadenomatöser Typ

Diese Form nimmt eine Stellung zwischen den beiden besprochenen Typen ein. Sie ist charakterisiert durch eine deutliche Lobulierung durch das Stroma und gleichzeitig sehr häufig vorhandene kleine Hohlräume.

Neben den soeben beschriebenen 3 großen Gruppen lichtoptisch leicht klassifizierbarer Tumoren existiert noch eine Reihe weiterer Tumortypen beim Rüden, die man nicht ohne weiteres in dieses Schema einordnen kann. Es handelt sich um eine Gruppe inhomogener Tumoren, die zum einen aus mehreren der oben beschriebenen "typischen" Zellen zusammengesetzt sein können (z.B. neben Seminom- auch Sertolizellen), zum anderen auch aus Zellen bestehen können, die keine der Merkmale der 3 beschriebenen Tumorgruppen ausgebildet haben. Diese Gruppe ist verhältnismäßig klein und beträgt nach GEMBAUDT (1971) nur 3,2 % (7 von 221 Tumoren seines Materials).

2. Biologisches Verhalten und endokrine Aktivität von Hodentumoren des Hundes

Obwohl Hodentumoren beim Hund recht häufig sind, liegen über Metastasenbildung verhältnismäßig wenig Berichte vor. So waren von den Blastomen, die von NIELSEN und LEIN (1974) für die WHO-Klassifizierung ausgewertet wurden, nur 3 von 110 Sertolizelltumoren und 7 von 125 Seminomen metastasenbildend. Von 109 Leydigzelltumoren hatte kein einziger Tochtergeschwülste gebildet. GEMBARDT (1971) fand bei 5 von 71 sezierten Hunden mit Hodentumoren Metastasen (vor allem in regionären Lymphknoten) und zwar 3 bei Seminomen und 2 bei Leydigzelltumoren. LIPOWITZ et al. (1973) beschreiben bei 198 Hunden mit 281 verschiedenen Hodentumoren einen metastasierenden Sertolizelltumor und 3 metastasierende Seminome.

Mit Hodentumorbildung ist beim Rüden nicht selten ein klinisches und patho-morphologisches Bild vergesellschaftet, das von vielen Autoren auf eine Hormonaktivität der Neoplasien zurückgeführt wird. So finden sich z.B. bei Sertolizelltumoren verhältnismäßig häufig mehr oder weniger stark ausgebildete Atrophien des Keimepithels sowohl am tumortragenden als auch am kollateralen Hoden. Fernerhin wird u.a. eine Atrophie der Haarfollikel beobachtet, die zu symmetrisch ausgebildeter herdförmiger Alopezie führt. Weiterhin werden Prostataveränderungen in Form von Verhornung des Epithels mit konsekutiver Entzündung und auch Gynäkomastie beobachtet. Dazu ergeben sich Ver-

änderungen des Wesens, die zusammen mit einigen der genannten morphologischen Substrate als "Feminisierung" bezeichnet werden. Dazu gehören sexuelle Attraktivität für andere Rüden ebenso wie mangelnde oder mangelhafte Libido des Tumorträgers, Verkleinerung von Penis und Praeputium (gelegentlich auch Vergrößerung des Praeputiums), Adipositas und "unausgeglichenes Verhalten". Als Ursache für alle diese Veränderungen werden im Tumorgewebe gebildete östrogene Substanzen verantwortlich gemacht (HUGGINS und MOULDER, 1945; COFFIN et al., 1952; COTCHIN, 1960; MOULTON, 1961; DOW, 1962; JUBB und KENNEDY, 1963; MOSIMANN und KÖNIG, 1964; TEUNISSEN und v.d. HORST, 1968; POTEL, 1969; GEMBARDT, 1971; LIPOWITZ et al., 1973; MICHAEL, 1974). Es gibt auch eine Reihe von Hinweisen im Schrifttum, daß eine "Feminisierung" im Zusammenhang mit Leydigzelltumoren auftreten kann, auch Hodenatrophien werden häufig beobachtet (SCULLY und COFFIN, 1952; LAUFER et al., 1956; COTCHIN, 1960; DOW, 1962; POTEL, 1969; GEMBARDT, 1971). Dagegen berichten LIPOWITZ et al. (1973), daß mehr als die Hälfte der Leydigzelltumorträger Perinaltumoren ausgebildet hatten und werten dies ebenso wie oft gleichzeitig angetroffene Prostatahypertrophien, als Zeichen einer erhöhten Androgenproduktion. "Feminisierung" fand er bei Leydigzelltumoren so gut wie nicht.

Über die hormonelle Aktivität von Seminomen gehen die Meinungen in der Literatur stark auseinander, auf jeden Fall gibt es hierüber noch wenig gesicherte Erkenntnisse. So

wurden einzelne Fälle von "Feminisierung" und Atrophie des Keimepithels zusammen mit Seminomen registriert, wobei eine ursächliche Verbindung mit den Neoplasien nicht in jedem Fall postuliert werden kann (KÖHLER, 1950; COTCHIN, 1960; MOULTON, 1961; DOW, 1962; TEUNISSEN und v.d. HORST, 1968). Während POTEL (1969) behauptet, "man sei allgemein" der Auffassung, daß Seminome östrogene Substanzen produzieren, konnte GEMBARDT (1971) bei den 54 Fällen seines Untersuchungsmaterials Anzeichen einer "Feminisierung" nicht finden. Auch NIELSEN und LEIN (1974) konnten bei 125 Seminomen keine solchen Zusammenhänge erkennen. CORNHAIRE et al. (1974) fanden bei 2 von 3 Rüden mit Seminomen einen erhöhten Blutserumgehalt an Östrogenen ohne Anzeichen von Feminisierung. Hingegen beschrieben LIPOWITZ et al. (1973) Anzeichen einer Virilisierung, wie sie sie auch bei Leydigzelltumoren gefunden haben. Sie sprechen sich demnach dafür aus, daß Seminome mit einem relativen Androgenanstieg verbunden sein können.

3. Ultrastruktur von Hodentumoren anderer Spezies

Über die Ultrastruktur der Hodentumoren des Hundes gibt es bislang noch keine Mitteilungen, von Tumoren des Menschen und anderen Tierarten existieren nur wenige Berichte. Sie werden im folgenden nach Tumortypen getrennt zusammenfassend wiedergegeben.

Leydigzell- oder Zwischenzelltumor

Das besondere Charakteristikum der Tumorzellen der steroidaktiven Leydigzelltumoren ist der Gehalt an großen Mengen glatten endoplasmatischen Retikulums, wie es auch in normalen Leydigzellen, nicht jedoch bei inaktiven Tumoren, gefunden wird (ROTH et al. 1970). Der Gehalt an rauhem endoplasmatischen Retikulum scheint vermehrt zu sein. Freie Ribosomen werden manchmal in mittleren bis großen Ansammlungen in umgrenzten Zellarealen gefunden. Die Mitochondrien gehören wenigstens teilweise zum tubulären Typ. In ihrer Matrix finden sich größere und kleinere mitochondriale Körperchen. Als weiteres besonderes Kennzeichen werden beim Menschen häufig sogenannte Reinke-Kristalle gefunden. Die Kerne der Tumorzellen liegen oft exzentrisch und gleichen in etwa denen normaler Leydigzellen, können aber auch unregelmäßig geformt sein. Die Zellgrenzen sind weitgehend regelmäßig, oft mit Mikrovilli aber ohne Desmosomen. Die Tumorzellstränge werden durch eine Basalmembran vom umgebenden Bindegewebe abgegrenzt. Für das Auftreten hellerer und dunklerer Zellen in den Tumorzellgruppen werden ein quantitativer Unterschied in der Organellenausstattung und zum Teil auch Funktionsunterschiede verantwortlich gemacht. Fetttropfen, Lysosomen, Pigmentgranula und andere dichte Körper werden in den Zwischenzelltumoren der verschiedenen Spezies in unterschiedlicher Menge erwähnt (CERVOS-NAVARRO et al., 1964; BEALS et al., 1965; ROTH et al., 1970;

CARR, 1972; REDDY et al., 1973; RIBBAT et al., 1973; FLADERER et al., 1974; KAY et al., 1975; KURLAND et al., 1975).

Seminom

Über die Ultrastruktur von Seminomen ist nur vereinzelt berichtet worden. Im elektronenmikroskopischen Bild zeigt es sich, daß die Zellgruppen dieser Tumoren sich aus Zellen unterschiedlicher Differenzierung zusammensetzen (PIERCE, 1966).

Die undifferenzierten Seminomzellen ähneln frühen germinativen Zellen. Das Cytoplasma enthält einige Polysomen und viele freie Ribosomen. Golgikomplex und glattes und rauhes endoplasmatisches Retikulum sind spärlich ausgebildet. Mitochondrien sind zahlreich vorhanden und liegen meist in der Nähe des Kernes. Manchmal ist die Cristakonfiguration anomal. Die Kerne sind verhältnismäßig groß und haben bizarre Nucleoli. Die Zellmembranen sind gleichmäßig ausgebildet und weisen weder Desmosomen noch Interdigitationen auf. Cytoplasmatische Brücken zwischen benachbarten Seminomzellen sind nicht vorhanden. Neben diesen undifferenzierten Zellen kommen in den Tumoren andere, weiter ausdifferenzierte Zellen vor, die vor allem durch die erhöhte Anzahl von Mitochondrien, stärker ausgebildeten Golgikomplexen, und vermehrt ausgebildeten Cysternen des endoplasmatischen Retikulums auffallen. Die Menge dieser Organellen variiert stark, so daß auch Zellen vorkom-

men, die geradezu vollgestopft mit Organellen sind. Der Übergang zwischen den undifferenzierten, mäßig und stark differenzierten Zellen ist fließend. Die Cysten sind häufig geweitet und enthalten teilweise einen homogenen, mäßig elektronendichten Inhalt. Gelegentlich wurden auch kleine Ansammlungen von Glykogengranula im Cytoplasma gefunden. Darüber hinaus wurden elektronendichte membrangebundene Granula in wechselnder Menge beschrieben, die proacrosomalen Granula entsprechen sollen. Die Mitochondrien, die in einzelnen Zellen überhaupt das Bild beherrschen, sind gelegentlich gewunden und zeigen auch ungewöhnliche Cristabildungen. Die gewundene Form der Mitochondrien wird als ein frustraner Versuch gedeutet, Konfigurationen des Mittelstückes der Spermien nachzuahmen. Als weiterer intracytoplasmatischer Bestandteil wurden Büschel von Mikrotubuli gesehen. Die Kerne sind unregelmäßiger geformt und haben oft mehrere Nucleoli. Die Zellgrenzen sind bei diesen Zellen ineinander verzahnt, Desmosomen und interzelluläre Brücken wurden nicht beobachtet. Die Seminomstränge sind oft durch basalmembranähnliche Bildungen gegen das Bindegewebe abgegrenzt.

Etwas von dieser Beschreibung weichen die Ergebnisse von HOLSTEIN und KÖRNER (1974) ab, die bei menschlichen Seminomen 3 Zelltypen mit fließenden Übergängen beschreiben. Sie haben als primitivste Form eine Zelle gefunden, die aufgrund ihres hohen Glykogengehaltes und eines intracy-

toplasmatischen peripheren microfilamentösen Geflechtes sowie weniger Organellen mit embryonalen menschlichen Keimzellen verglichen werden. Tumoren, die aus derartigen Zellen bestehen, werden bei Mensch und Maus als sogenannte embryonale Carcinome bezeichnet (PIERCE und BEALS, 1964; PIERCE, 1966). Der 2. Zelltyp nach HOLSTEIN und KÖRNER (1974) besitzt weniger Glykogen, hat aber noch den mikrofilamentösen peripheren Saum und etwas vermehrt Organellen, während der 3. Zelltyp durch sein fast völliges Fehlen von Organellen und Glykogen auffällt.

Sertolizelltumor

Bisher existiert meines Wissens lediglich ein Bericht über eine ultrastrukturelle Untersuchung eines Sertolizelladenoms beim Menschen (ABLE und LEE, 1966). Tiertumoren dieses Typs wurden bisher noch nicht elektronenmikroskopisch untersucht. Die Beschreibung dieser Tumorart, die beim Menschen sehr selten ist, muß sich demnach allein auf diese eine Literaturstelle stützen.

Die Zellstränge des Sertolizelladenoms bilden tubuläre Strukturen. Die Tumorzellen sind durch zahlreiche Desmosomen untereinander verbunden. Die Kerne haben unregelmäßige Konturen mit wenigen Kernporen. Im Zelleib liegt massenhaft glattes endoplasmatisches Retikulum. Zwischen den übrigen Organellen sind viele mit einfachen Membranen umgebene elektronendichte Körper zu sehen. Mitochondrien

sind zahlreich und haben horizontale Cristae. In Partien des Golgisystems liegt teilweise dichtes Material und es können Granula, wie sie in sezernierenden Zellen vorhanden sind, gefunden werden. Es wurden keine Kristalloide nach CHARCOT-BÖTTCHER und keine Fibrillen in diesem Tumor gesehen. Die o.a. Autoren stellen im Gegensatz zu anderen ausdrücklich fest, daß sie die oben genannten Strukturen auch nicht in Sertolizellen gesunder Hoden beim Menschen gefunden haben.

b) Eigene Untersuchungen

1. Material und Methode

Für die Untersuchungen wurden 30 Hodentumoren von 22 Hunden verwendet. Das Material stammt z.T. aus dem Operationsmaterial der Chirurgischen Tierklinik der Universität München (Vorstand: Professor Dr. Schebitz) und von praktizierenden Tierärzten in München, zum Teil aus dem Sektionsgut des Institutes für Tierpathologie. Für eine Klassifizierung der Tumoren an Hand lichtmikroskopischer Kriterien standen aus in Paraffin eingebetteten Gewebeblöcken hergestellte und mit Hämatoxilin-Eosin gefärbte Schnitte zur Verfügung. Die Methode für die Aufarbeitung des Materials zur ultrastrukturellen Untersuchung ist die gleiche, wie sie unter B.I.b.1 "Material und Methode" beschrieben wurde.

Zur vollständigen Darstellung des verwendeten Materials wird eine Tabelle mit folgenden Angaben beigegeben: Nummer des Sektions- (S-Nr.) oder Operationsmaterials (E-Nr.); Tagebuchnummer des elektronenmikroskopischen Labors; Rasse und Alter des Tumorträgers; Diagnose anhand des Paraffinschnittes und/oder Diagnose anhand des Semidünnschnittes (L = Leydigzelltumor; SEM = Seminom; SZ = Sertolizelltumor); Anzahl der betroffenen Hoden (einer oder beide), dazu Angaben über ektopisch liegende Hoden (inguinal oder abdominal).

Tgb.Nr.	Elmi-Nr.	Rasse	Alter in Jahren	Diagnose (Paraffinschnitt)	betroffener Hoden
E 207/74	278	Boxer	10	SZ	1
S 926/74	323	Airedale Terrier	15	L	1
E 675/74	330	Pudel	13	a) L b) SEM c) L	2
S 1029/74	333	Dackel	?	L	1
E 1039/74	357	Dt.Schäferhund	11	a) L b) SEM	2
E 1259/74	378	Fox-Terrier	?	SEM	1
-	380	unbekannt	?	SEM	1
E 1299/74	381	Bastard	13	L	1
E 1337/74	387	Dackel	12	a) L b) L	2
E 769/75	504	Spaniel		a) SEM b) L	1
S 1240/75	511	Boxer	13	a) SEM b) SEM c) SEM	
S 1509/75	530	Boxer	9	a) L b) SEM	1
E 960/75	531	Pudel	10	SEM	1, inguinal
S 1532/75	532	Dt.Schäferhund	12	SEM	1
S 1773/75	548	Spitz	5	SEM	1
-	589	unbekannt	?	L	1
S 119/76	592	Dt.Schäferhund	14	SZ	1, abdominal
E 145/76	601	Kleinpudel	13	L	1
E 303/76	608	Airedale Terrier	11	SZ	1
E 323/76	609	Dackel	11	SEM	1
E 674/76	618	Fox-Terrier	12	SEM	1
E 992/76	638	Pudel-Pointer	13	SEM	1, inguinal

2. Ergebnisse ultrastruktureller Untersuchungen an Hodentumoren des Hundes

Leydigzelltumoren

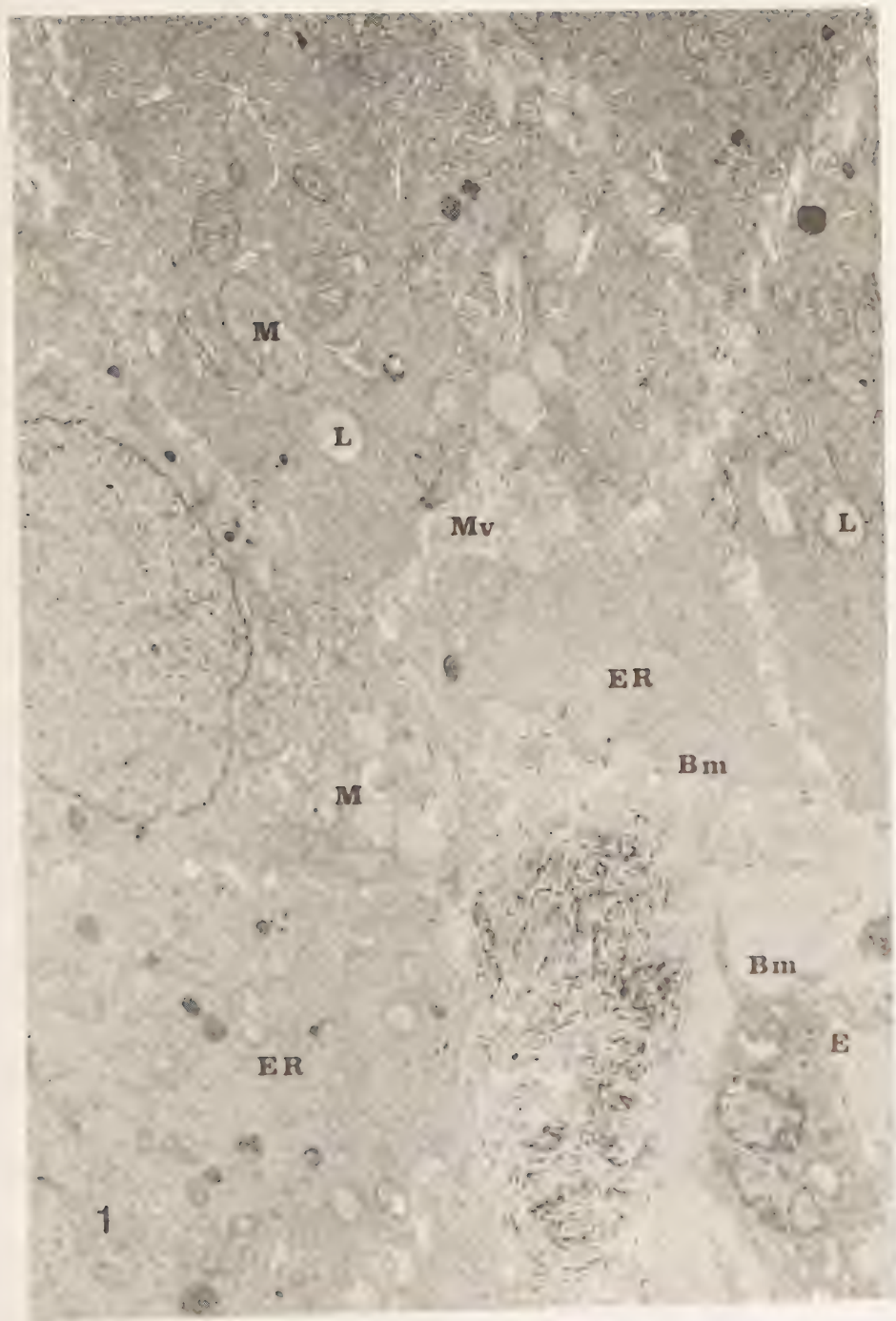
Die 12 Leydig- oder Zwischenzell-tumoren bestehen dem lichtmikroskopischen Bild nach aus Zellballen, die mehr oder weniger durch Bindegewebe septiert sein können. Besonders auffällig sind ihr in der Regel wabiges Cytoplasma und ihre einheitlich dunklen und runden Kerne.

Im elektronenmikroskopischen Bild (Abb. 1 und 4) zeigt

Abb. 1:

Ausschnitt aus einem typischen Leydigzelltumor. In unmittelbarer Nachbarschaft zu den Tumorzellen liegen die Endothelien (E) eines Gefäßes mit mehrfach geschichteter Basalmembran (Bm); auch die Tumorzellen besitzen zum Bindegewebe zu eine Basalmembran (Bm); sie sind durch einen ziemlich breiten Interzellularspalt voneinander getrennt, bilden jedoch kleine Zellfortsätze zur gegenseitigen Verankerung aus (Mv); massenhaft glattes endoplasmatisches Retikulum (ER), viele Mitochondrien mit z.T. tubulären Cristae (M) und Lipidtropfen (L), zahlreiche homogene und inhomogene elektronendichte Einschlüsse.

Arch.Nr. 330c/3/1; Vergr.el.opt. 2000x; Endvergr. 6600x.



sich, daß die Zellballen von neoplastischen Leydigzellen durch eine Basalmembran gegen das Bindegewebe abgegrenzt sind, Die Zellmembranen benachbarter Zellen liegen oft eng aneinander, zeigen jedoch auch kleinere Zwischenräume (Abb. 2). Interdigitationen wurden häufig, Desmosomen nie gesehen.

Bei den meisten der Tumoren (9 Fälle) ist der Kern der Tumorzellen rund bis oval mit geringer bis mäßiger Kernwandhyperchromasie und gut sichtbaren Kernporen (Abb. 2).

Abb. 2:

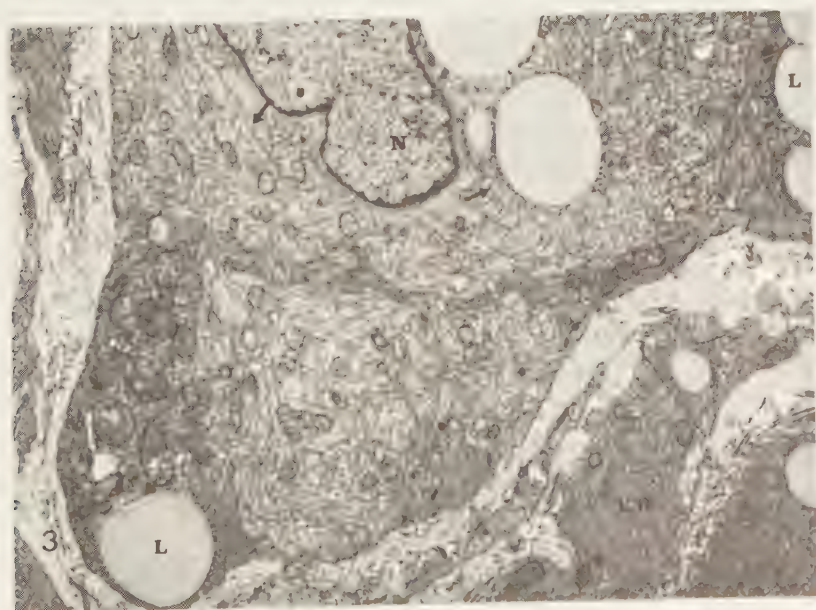
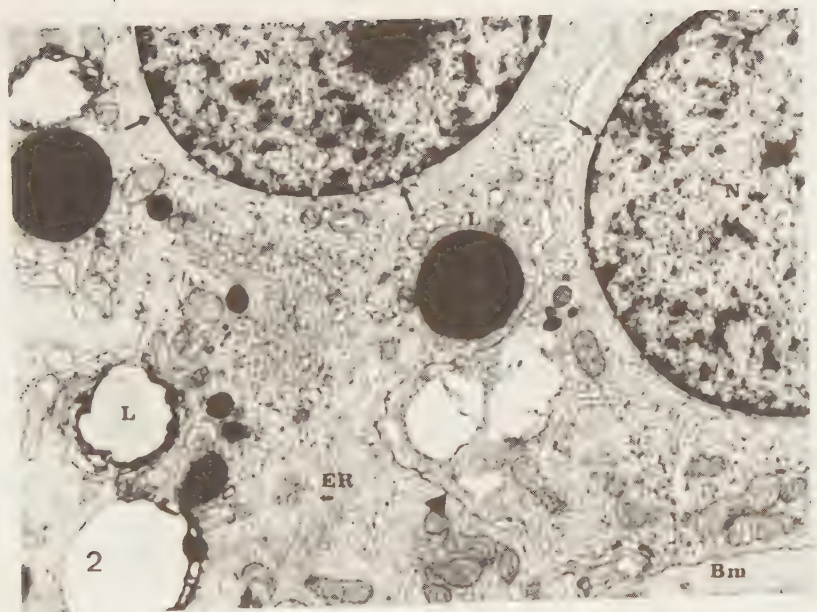
Ausschnitt aus einem typischen Leydigzelltumor. Fast runde Kerne (N) mit Kernporen (↓); viel glattes endoplasmatisches Retikulum (ER), in diesem Fall vesikular aufgetrieben; unterschiedlich extrahierte Lipidtropfen (L); z.T. eng aneinander liegende Zellgrenzen (▼); Basalmembran (Bm). Arch.Nr. 612a/2/2; Vergr.el.opt. 5000 x; Endvergr. 10600x

Abb. 3:

Ausschnitt aus einem untypischen Leydigzelltumor; unregelmäßig geformter Kern (N), große Fetttropfen (L), mäßig ausgebildetes, meist rauhes endoplasmatisches Retikulum (↓); in den Zellanschnitten rechts unten mehr glattes endoplasmatisches Retikulum (ER).

Arch.Nr. 323d/1/18; Vergr.el.opt. 3000 x; Endvergr.

4400x .



Nur bei einem kleineren Teil (3 Fälle) ist die Kernform unregelmäßig (Abb. 3).

Als Äquivalent des wabigen Aussehens erweisen sich auf subzellulärer Ebene Fetttropfen (Abb. 1, 2 und 3), die z.T. in sehr großer Menge das Cytoplasma der neoplastischen Zellen durchsetzen.

Abb. 4:

Ausschnitt aus einem typischen Leydigzelltumor. Stark ausgebildetes gefenstertes, glattes endoplasmatisches Retikulum (ER); Fetttropfen (L); Mitochondrien (M); Basalmembran (Bm).

Arch.Nr. 330c/4/4; Vergr.el.opt. 8000 x; Endvergr. 17600x.

Abb. 5:

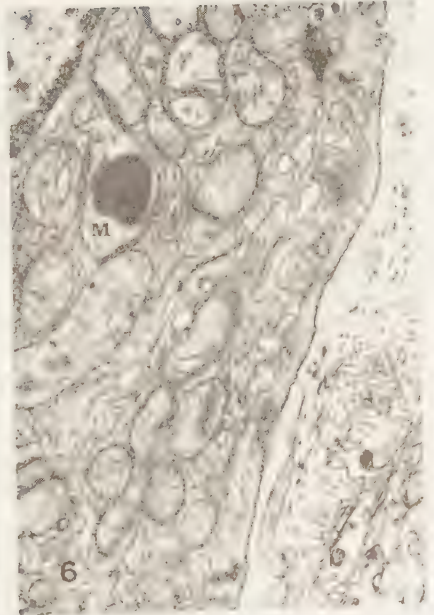
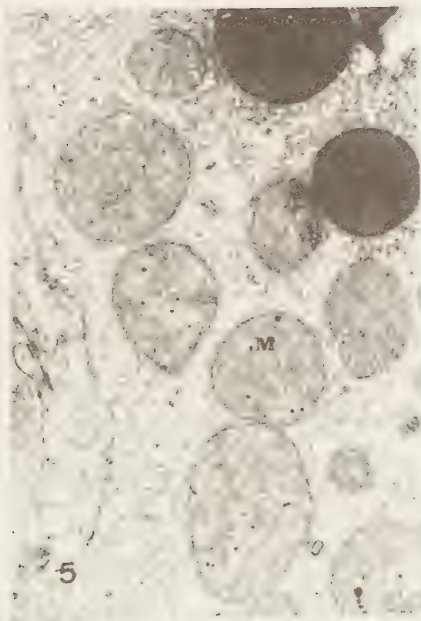
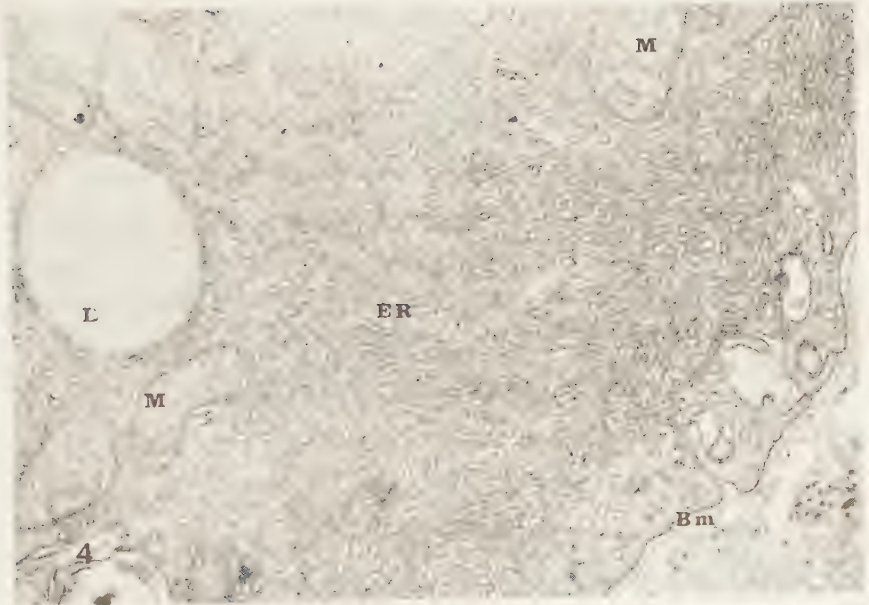
Ausschnitt aus einem typischen Leydigzelltumor. Mitochondrien (M) mit tubulärer Inneneinrichtung und kleinen dichten Granula; dazwischen glattes endoplasmatisches Retikulum.

Arch.Nr. 601/1/10; Vergr.el.opt. 5000 x; Endvergr. 12400x.

Abb. 6:

Ausschnitt aus einem typischen Leydigzelltumor. Mitochondrien mit z.T. tubulärer Einrichtung, z.T. horizontalen Cristae; ein Mitochondrium (M) mit großem elektronendichten Einschluß.

Arch.Nr. 387b/1/2; Vergr.el.opt. 5000 x; Endvergr. 12000x.



Bei einem Teil der Leydigzelltumoren (9 Fällen) ist ein weiteres Erkennungszeichen das fast die ganze Zelle ausfüllende glatte endoplasmatische Retikulum (Abb. 4), das nur an wenigen Stellen in rauhes endoplasmatisches Retikulum übergeht. Die Cysternen liegen oft parallel, sind fenestriert und umrahmen häufig als lamelläre Strukturen Fetttropfen oder sonstige Organellen der Zelle (Abb. 4). Oft sind sie auch blasig aufgetrieben. Der Rest des cytoplasmatischen Raumes wird durch z.T. sehr große Mitochondrien mit häufig tubulärer Innenstruktur und kleinen (Abb. 5), gelegentlich auch größeren elektronendichten Granula (Abb. 6), durch intracytoplasmatische Pigmentgranula und cytoplasmatische Matrix, in der häufig feine Fibrillen zu sehen sind, ausgefüllt. Ab und zu werden auch lamellare Wirbelbildungen glatter Membranen um Zellorganellen gefunden, die möglicherweise vom glatten endoplasmatischen Retikulum ausgehen.

Bei den restlichen 3 Leydigzelltumoren sind die Kerne der Tumorzellen unregelmäßig geformt. Fetttropfen sind z.T. in excessiver Menge und Größe vorhanden. Das für normale Leydigzellen typische glatte endoplasmatische Retikulum ist nur mäßig und nur in einem Teil der Tumorzellen ausgebildet. Auch die tubulären Innenstrukturen der Mitochondrien werden vermißt. Dagegen fallen in 2 dieser Tumoren größere Ansammlungen von Glykogengra-

nula auf, die in normalen Leydigzellen wohl vorkommen, jedoch nicht in auffälligen Ansammlungen auftreten.

Seminome

Die in diese Untersuchung einbezogenen 15 Tumoren sind nach der lichtmikroskopischen Beurteilung intratubuläre oder diffus durch die Umgrenzung der Samenkanälchen hindurchgewachsene S e m i n o m e.

Beide Typen bestehen in der Hauptsache aus Konglomeraten cytoplasmareicher Zellen mit unterschiedlich großen und gelegentlich auch mehreren Kernen, die auch als Rieskerne imponieren können. Im diffus wachsenden, mehr als im intratubulär wachsenden Seminom, treten jedoch auch andere Zellen, die bereits auf lichtmikroskopischer Ebene mit dunkleren Kernen versehen sind, in Erscheinung.

Im elektronenmikroskopischen Bild zeigt es sich, daß die Zellballen des intratubulär wachsenden S e m i n o m s (Abb. 7) durch eine Basalmembran gegen das Stroma abgegrenzt sind (Abb. 8). Im Stroma lassen sich noch vereinzelt Leydig'sche Zwischenzellen finden. Die Randgebiete zwischen den diffus wachsenden Seminomen und dem Stroma wurden nicht getroffen, so daß nicht gesagt werden kann, ob hier eine Basalmembran gebildet wird. Die in den Tumorzellballen vorgefundenen Kollagenfibrillen jedenfalls sind nicht durch Basalmembranen von den Tumorzellen abgegrenzt (Abb. 9).

Zellen mit den Charakteristika von Sertolizellen sind in beiden Wachstumsformen nicht zu finden. Die Seminomzellen sind polygonal und wirken pflasterartig dadurch, daß sie untereinander nur durch einen sehr schmalen Interzellularspalt getrennt (Abb. 8) sind. Sie sind nicht durch Mikrovilli und sehr selten durch desmosomenartige Bildungen (Abb. 10) verbunden. Auch Interzellularbrücken, wie sie bei benachbarten germinativen Zellen im gesunden Hoden gefunden werden, sind nicht zu sehen.

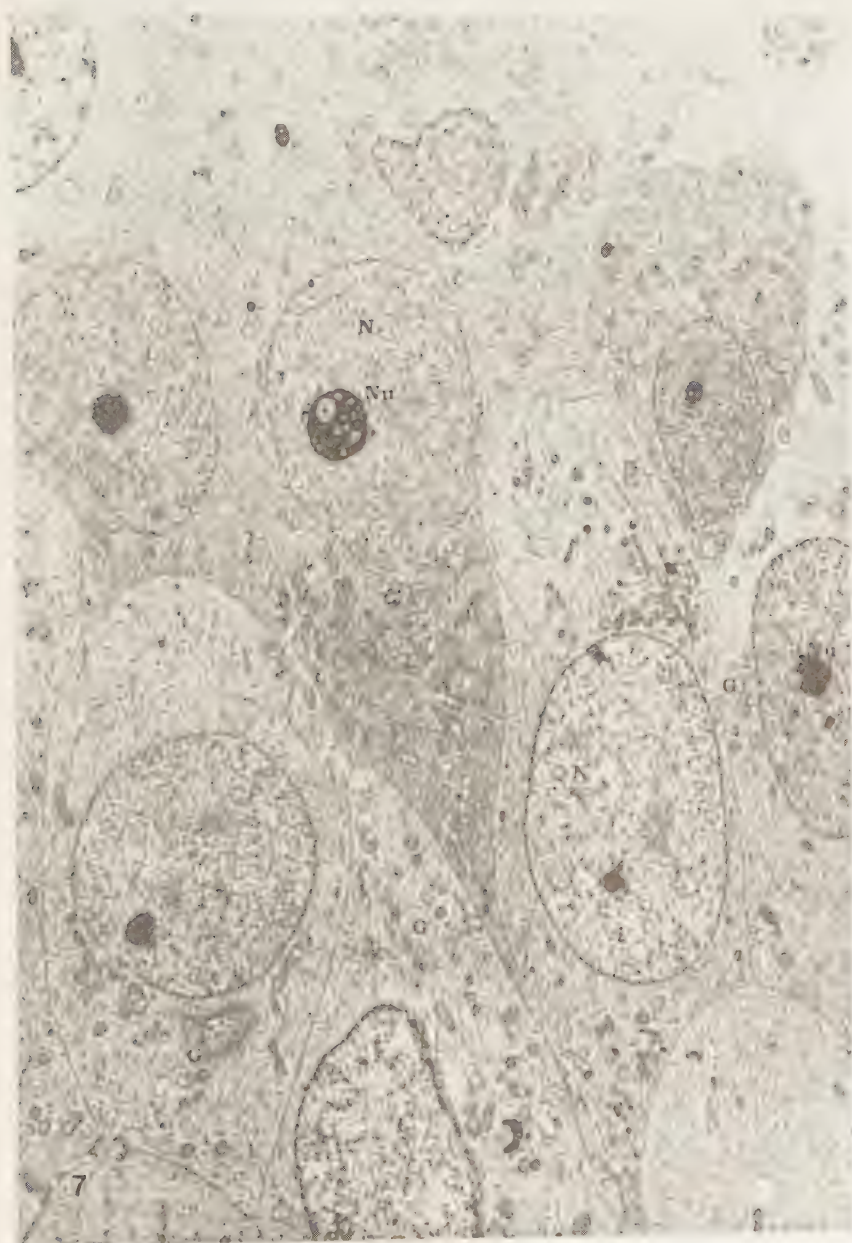
Die Kerne der "typischen Seminomzellen" sind oval, meist etwas länglich. Das Chromatin ist in feinen Flocken über das ganze Nucleoplasma verteilt. Die Kerne weisen fast regelmäßig einen, gelegentlich auch mehrere Nucleoli auf. Das Cytoplasma der Zellen kann in der Elektronendurchlässigkeit leicht variieren (Abb. 7 und 13), wobei dies

Abb. 7:

Seminom mit typischen Zellen, durch sehr enge Interzellularspalte voneinander getrennt. Deutliche Helligkeitsunterschiede. Runde bis ovale Kerne (N) mit deutlichen Nucleoli (Nu); einzelne deutliche Golgiapparate (G); zahlreiche kleine Mitochondrien; wenig glattes und rauhes endoplasmatisches Retikulum, viele Polysomen.

Arch.Nr. 618a/2/1; Vergr.el.opt. 1500 x; Endvergr.

3200x .



sowohl auf die Dichte des Cytoplasmas als auch auf den höheren Organellengehalt bei den dunklen Zellen zurückzuführen ist. Insgesamt sind die typischen Seminomzellen "organellenarm". Am auffälligsten sind die ziemlich zahlreichen kleinen, meist runden, aber auch länglichen Mitochondrien mit quergestellten Cristae. Deutlich ist auch der gut ausgeprägte iuxtannucleäre Golgiapparat, wah-

Abb. 8:

Ausschnitt aus einem tubularen Seminom.

Basalmembranbildung (Bm) gegen das Bindegewebe.

Arch.Nr. 618a/2/9; Vergr. el.opt. 5000 x; Endvergr.

12700x,

Abb. 9:

Ausschnitt aus einem Seminom. Kollagenfasern (K) zwischen den Tumorzellen ohne Basalmembranbildung.

Arch.Nr. 378/1/11; Vergr.el.opt. 5000 x; Endvergr.

12700x.

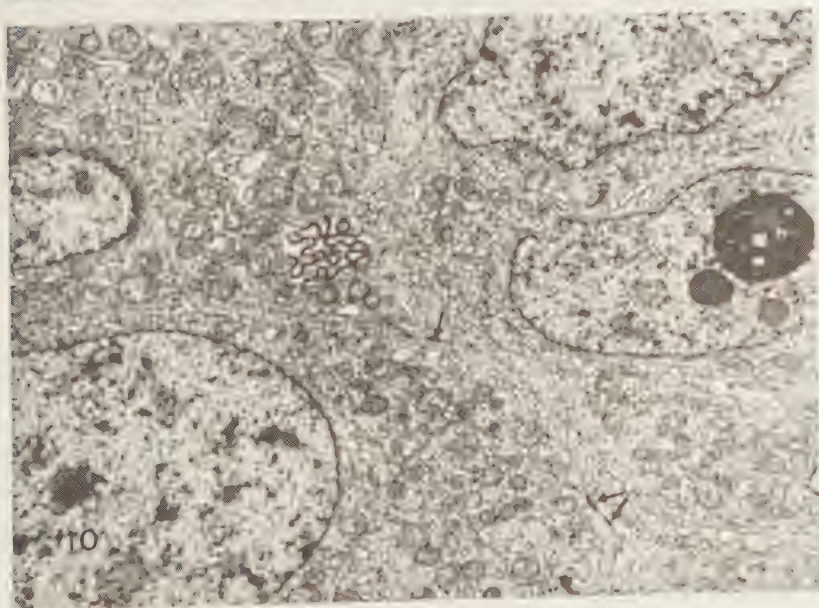
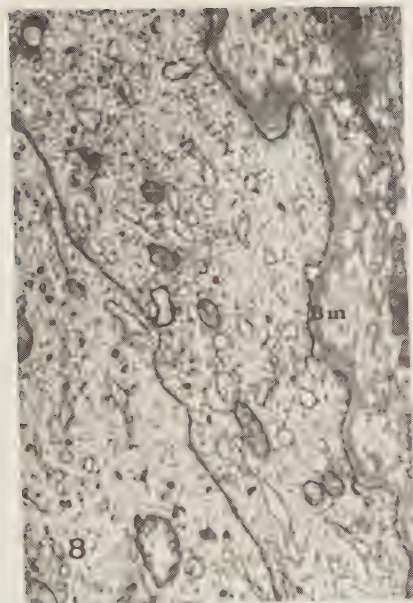
Abb. 10:

Ausschnitt aus einem sehr mitochondrienreichen Seminom.

Verbindung der Tumorzellen durch desmosomenähnliche Kontaktstellen (↓); intracytoplasmatische Schnörkelfigur, vermutlich vom endoplasmatischen Retikulum gebildet.

Arch.Nr. 548/1/23; Vergr.el.opt. 3000 x; Endvergr.

5300x .



rend das endoplasmatische Retikulum nur durch wenige längere und kürzere Tubuli oder Vesikel vertreten ist. Ribosomen und Polysomen erscheinen sehr zahlreich im Cytoplasma. Kleinere dense bodies und Fetttropfen sind selten.

Neben der "typischen Seminomzelle", sowohl in der Peripherie als auch besonders zum Zentrum der Knoten, wo die

Abb. 11:

Ausschnitt aus einem Seminom. Polymorphe organellenreiche dunkle Seminomzelle (kondensierter Typ) mit dunklem gelappten Kern (N) und stark geschwollenen Mitochondrien; daneben typische undifferenzierte Seminomzellen.

Arch.Nr. 638/2/9; Vergr.el.opt. 5000 x; Endvergr. 7100x.

Abb. 12:

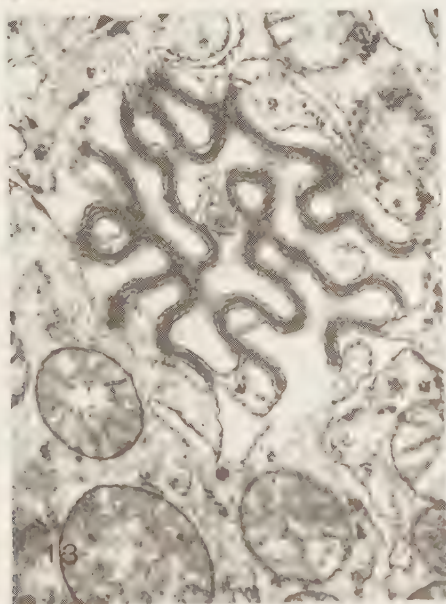
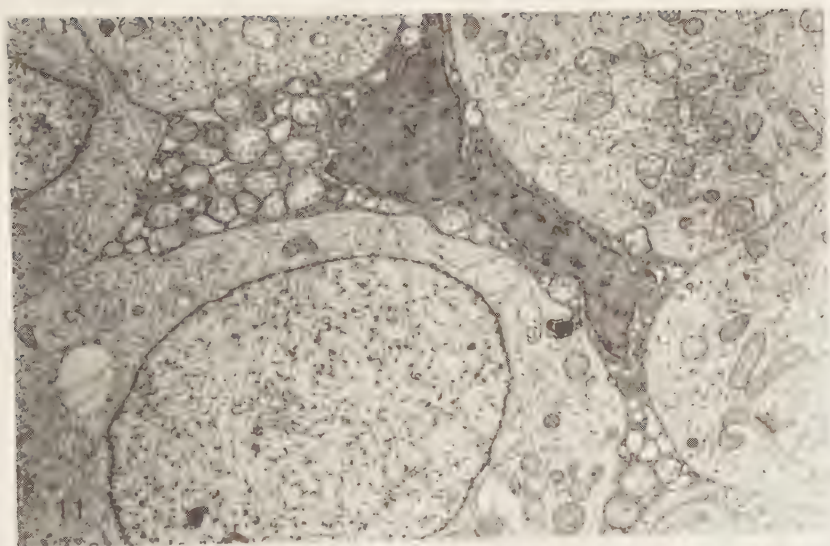
Ausschnitt aus einem Seminom. Eine helle neben dunklen Seminomzellen, als Vorstufe zu Abb. 11 interpretiert.

Arch.Nr. 511c/2/13; Vergr.el.opt. 3000 x; Endvergr. 3400x .

Abb. 13:

Ausschnitt aus Abb. 10. Verschnörkelte Figur, vermutlich aus dem endoplasmatischen Retikulum stammend (nur in einem Tumor gefunden).

Arch.Nr. 548/1/24; Vergr.el.opt. 18 000 x; Endvergr. 26800x.



Tumoren häufig zerfallen, sind Zellen zu finden, die sowohl ihrer Kernform und -ausstattung als auch ihrem Organellengehalt nach sich deutlich von dieser unterscheiden. Die Kerne sind unregelmäßiger geformt, z.T. grob gelappt und besitzen ein grobscholliges hauptsächlich an der Kernperipherie, aber auch im Nucleoplasma verteiltes Chromatin (Abb. 11). Die Kernkörperchen sind verhältnismäßig groß. Die Körper dieser Zellen sind polymorpher als die der "typischen Seminomzellen". Der Organellenbesatz ist wesentlich dichter, wobei die Organellen starker gebläht erscheinen als die der übrigen Zellen. Das Cytoplasma selbst erscheint elektronendicht. Übergänge zwischen diesen beiden Extremen, der "typischen" und der "kondensierten" Seminomzelle existieren in jeder Variation (Abb.12). All diesen Tumorzellen, den typischen und den kondensierten, ist jedoch gemeinsam, daß sie sehr wenig endoplasmatisches Retikulum, viele Polysomen und Mitochondrien besitzen und, daß die Zellmembranen benachbarter Zellen immer sehr eng beieinander liegen. In einem Tumor wurden in zahlreichen Zellen verschnörkelte Figuren (Abb. 10 und 13) gesehen, die vermutlich spezielle Bildungen des endoplasmatischen Retikulums darstellen.

Sertolizelltumoren

Aufgrund der Zusammensetzung des Materials konnten nur 3 Sertolizelltumoren untersucht werden, von denen auf Grund lichtmikroskopischer Kriterien einer (EL-Nr. 278) dem tubulären, die beiden anderen (EL-Nr. 592 und 608) dem diffusen Typ zugerechnet werden. Alle 3 Tumoren besitzen reichlich Bindegewebe.

Während die Leydigzelltumoren und die Seminome im ultrastrukturellen Bereich durch eine Reihe auffälliger Gemeinsamkeiten innerhalb der Gruppe zu charakterisieren sind, treten bei den Sertolizelltumoren erhebliche Schwierigkeiten auf. Einer zusammenfassenden Charakterisierung der Sertolizelltumoren soll deshalb eine kurze Beschreibung der 3 untersuchten Tumoren vorangestellt werden.

EL-Nr. 278

Die Gewebeproben bestehen aus tubulär aufgebauten Arealen, deren zelluläre Wandungen durch eine Basalmembran gegen das Bindegewebe abgegrenzt sind (Abb. 14). Die Konturen der der Basalmembran anliegenden Plasmalemma sind grob eingebuchtet. Die bereits lichtmikroskopisch erkennbaren Lumina der Tubuli sind mit Detritus angefüllt. Sie sehen eher wie durch Nekrose entstandene Höhlen als wie praeformierte echte Lumina aus. Die Zellen liegen meist dicht beieinander und bilden gelegentlich gehäuft desmosomenähnliche Zellkontakte aus (Abb. 15).

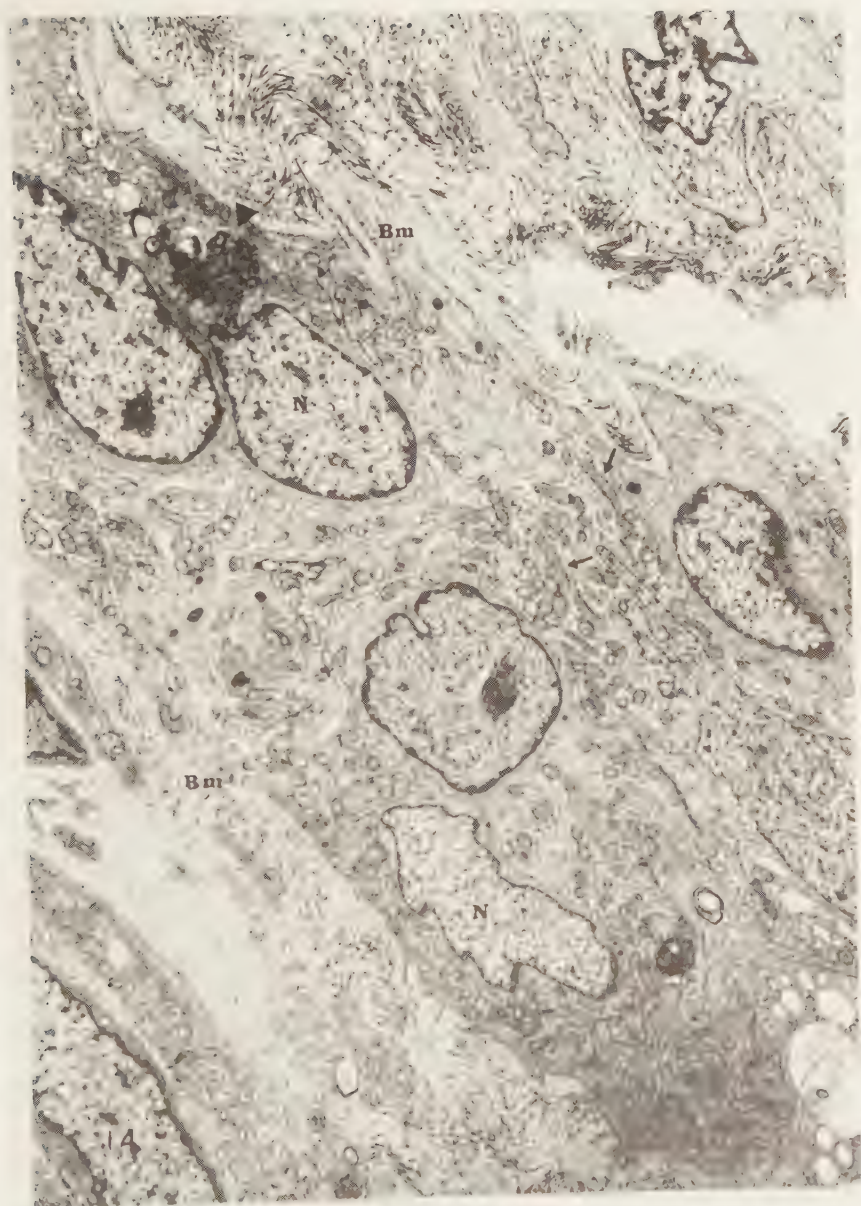
Auch kleinere Interdigitationen werden beobachtet. Auf jedem Bild sind neben kernhaltigen Zellanschnitten mehrere Anschnitte ohne Kerne zu sehen. Die Kerne sind unregelmäßig geformt, meist länglich mit mehr oder weniger tiefen Einziehungen (Abb. 14). Das Heterochromatin ist oft der Kernperipherie angelagert, oft auch klumpig über das ganze Nucleoplasma verteilt; die Nucleoli sind prominent.

Alle Zellen sind reich an Organellen, insbesondere an z.T. schmalen länglichen Mitochondrien mit querstehenden Cristae, an glattem und etwas weniger an rauhem endoplasmatischem Retikulum und an freien Ribosomen und Polysomen. Der Golgiapparat ist meist wenig auffällig. In vielen Zellen werden ganze Felder feinsten, oft regellos verlaufener Filamente gefunden. In fast allen Zellen sind unregelmäßig dichte, in der Regel rundliche Körper zu finden, die Mitochondriengröße überschrei-

Abb. 14:

Ausschnitt aus einem Sertolizelltumor. Die Tumorzellen sind durch eine Basalmembran vom Bindegewebe abgegrenzt (Bm); unregelmäßig geformte Kerne (N); teilweise lange Mitochondrien (↓); partielle Zellnekrose (▼).

Arch.Nr. 278/8/15; Vergr.el.opt. 2000 x; Endvergr. 4200x.



ten können (Abb. 14). In sehr vielen Zellen, namentlich in solchen, die zum Zentrum der Tubuli liegen, finden sich in Auflösung befindliche, nicht von Membranen abgegrenzte Zellteile. Diese imponieren meist als granuläre, oft auch als fädige intracytoplasmatische Bestandteile. Die Organellen solcher Zellen sind regelmäßig geschwollen. Fetttropfen, die fast bis Kerngröße erreichen, werden nur selten gesehen, ebenso Centriolen.

EL-Nr. 592

Der Tumor ist auf Grund lichtmikroskopisch erfaßbarer Kriterien als diffus wachsender Sertolizelltumor anzusprechen, der durch massenhaft Bindegewebe unterteilt wird, ohne tubulare Strukturen zu bilden. Der Erhaltungszustand

Abb. 15:

Ausschnitt aus einem Sertolizelltumor. Desmosomenartige Zellkontakte (D); Kernausschnitt (N).

Arch.Nr. 278/8/14; Vergr.el.opt. 8000 x; Endvergr.

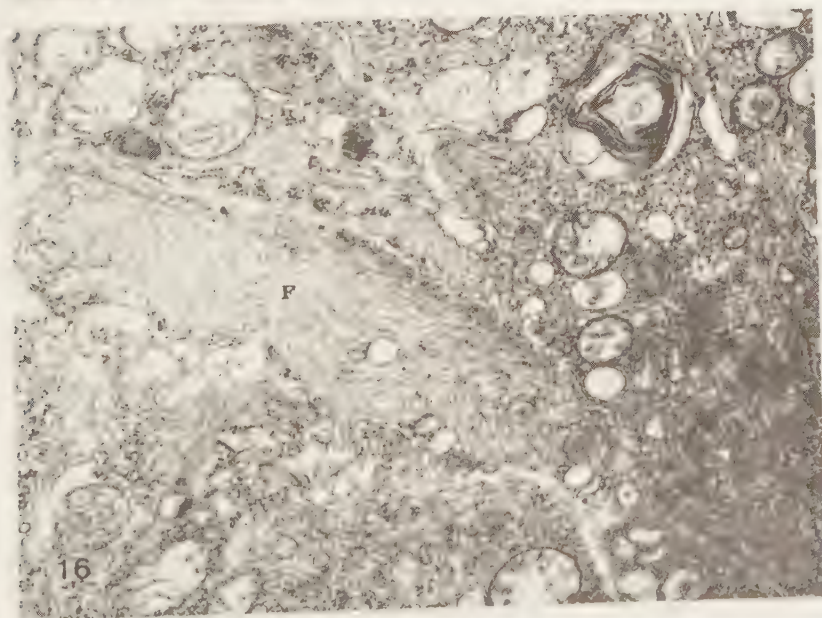
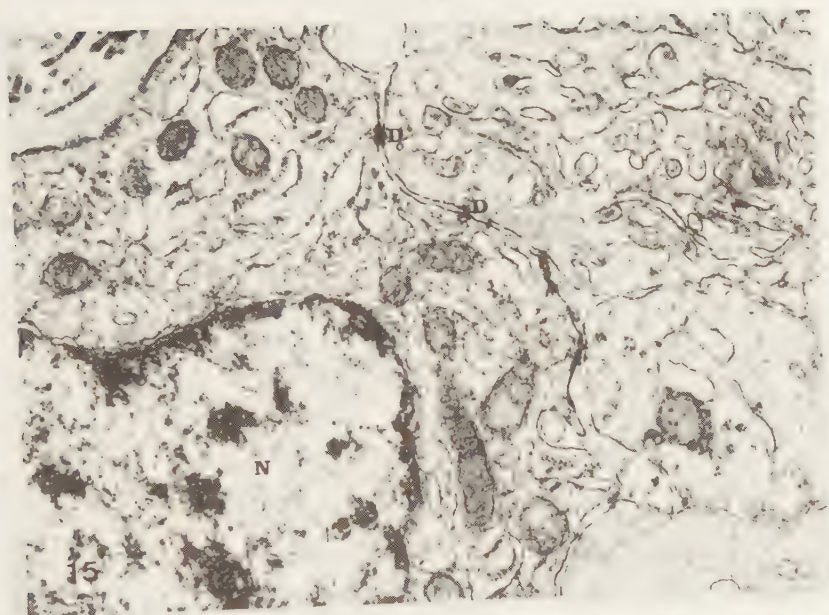
21900x.

Abb. 16:

Ausschnitt aus einem Sertolizelltumor. Zahlreiche Filamente (F) in einer Tumorzelle, in diesem Fall weitgehend gebündelt.

Arch.Nr. 278/3/9; Vergr.el.opt. 8000 x; Endvergr.

21200x



des Gewebes ist z.T. sehr schlecht, obwohl es ordnungsgemäß fixiert wurde.

Die Tumorzellen wachsen in miteinander kommunizierenden Strängen, die durch Bindegewebe teilweise voneinander abgetrennt sind. Auch in den Strängen selbst tauchen immer wieder kleine Nester von Kollagenfasern auf (Abb. 17). Zwischen größeren Partien des Bindegewebes und den Tumorzellen liegen in der Regel Basalmembranen, bei kleineren Bindegewebsinseln fehlen sie. Die Zellen liegen meist eng aneinander. Öfters ist jedoch auch ein erheblicher Zwischenraum gebildet, der von Kollagenfasern ausgefüllt sein kann oder optisch leer ist.

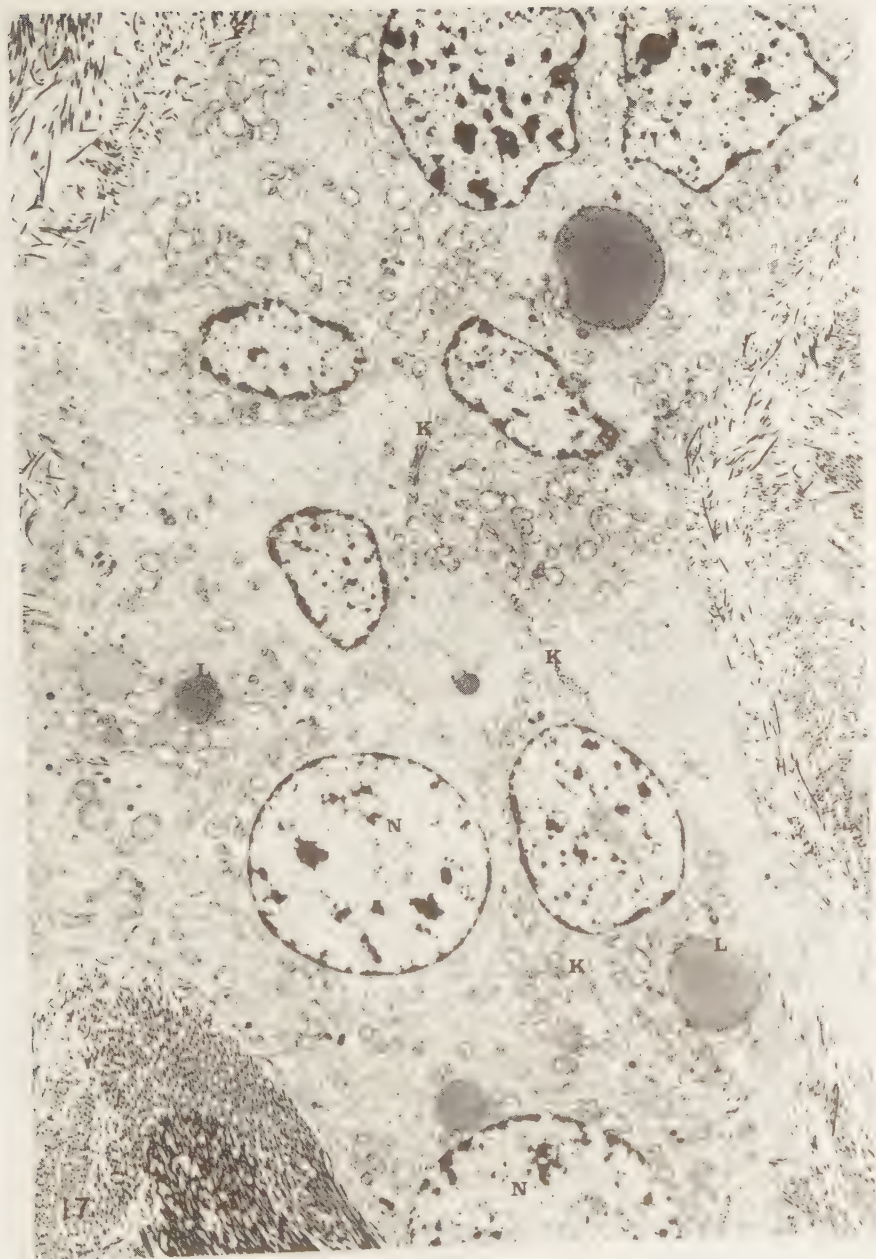
Desmosomenähnliche Bildungen wurden nicht allzu häufig gesehen. Interdigitationen durch kleine Zellfortsätze scheinen keine Rolle zu spielen. Die Kerne sind in den Gebieten, in denen die Zellen noch verhältnismäßig gut erhalten sind, rund bis langlich ohne tiefe Einbuchtungen.

Abb. 17:

Ausschnitt aus einem Sertolizelltumor. Kleinere Nester Kollagenfibrillen (K) zwischen den organellenarmen Tumorzellen; feinfilamentäres Material im Cytoplasma; einzelne große Lipidtropfen (L); relativ ausgeglichene Kernkonturen (N).

Arch.Nr. 592/3/1; Vergr.el.opt. 2000 x; Endvergr.

4200x .



Das Chromatin ist teilweise in Schollen am Kernrand angeordnet, zum anderen Teil schollig über das Nucleoplasma verteilt. Nekrobiotische Zellen, die immer wieder gefunden werden, besitzen ausgesprochen unregelmäßig geformte Kerne mit grobklumpig verteiltem Chromatin. Nucleoli wurden nicht allzu häufig beobachtet. Die Zellen sind reich an Mitochondrien, die jedoch wegen des Erhaltungszustandes der Proben immer geschwollen sind und so ihre ursprüngliche Form verloren haben. Endoplasmatisches Retikulum ist in seiner granulären und agranulären Form nur mäßig vertreten, der Golgiapparat ist nicht auffällig. Oft fallen massenhaft ungeordnete intracytoplasmatische Filamente von ca 60 Å Dicke auf. Sie können große Teile des Zelleibes einnehmen. In vielen Zellen werden Fetttropfen und zahlreiche kleine dichte Körperchen gefunden. Polysomen sind in jeder Zelle vorhanden.

EL-Nr. 608

Das Blastom besteht aus großen Tumorzellansammlungen, die von breiten Bindegewebsstreifen voneinander getrennt sind. Diese Tumorzellanhäufungen sind in sich nur sehr wenig septiert.

Die Tumorzellgruppen sind gegen das Bindegewebe durch Basalmembranen abgegrenzt (Abb. 18). Die Zellen sind polygonal, ihre Zellgrenzen liegen immer dicht beieinander. Die Plasmalemma bilden gelegentlich desmosomenähnliche

Zellkontrakte aus. Die Kerne sind rundlich bis oval, niemals ganz gleichförmig; sie sind oft senkrecht zur Basalmembran orientiert. Das Chromatin ist in Schollen hauptsächlich am Kernrand zu finden. Nucleoli sind nicht auffällig. Das Cytoplasma ist hell, die Organellen heben sich deutlich davon ab.

Besonders auffällig sind die zahlreichen, unterschiedlich kontrastierten Lipidtropfen (Abb. 18 und 19). Sie nehmen in vielen Zellen ein Drittel des cytoplasmatischen Raumes ein. Darüberhinaus fallen auch bei diesem Tumor zahlreiche Mitochondrien auf, die meist geschwollen sind. Sie sind z.T. schmal und lang, zum anderen Teil auch rund. Daneben sind längere Zysternen meist rauhen endoplasmatischen Retikulums zu sehen. Zahlreiche Polysomen heben sich gegen das helle Cytoplasma deutlich ab. In einigen Zellen finden sich ungeordnete Bündel feiner Filamente und kleine Glykogenfelder. In fast allen Zellen werden elektronendichte Granula sowie andere unregelmäßig dichte Körper gefunden. Auf den Schnitten sind viele Tumorzellen ohne dazugehörigen Kern getroffen (Abb. 19). Diese Zellanschnitte sind fast immer sehr schmal. Neben diesem ganz überwiegend vorkommenden Zelltyp wird noch ein zweiter Tumorzelltyp angetroffen, dessen Kern wesentlich polymorpher ist und dessen Chromatin klumpig über das Nucleoplasma verteilt ist. Das Cytoplasma hebt sich durch seine Elektronendichte von dem der übrigen Zellen deutlich ab. Die Organellen sind dicht gepackt und geschwollen.

Nach dieser Detailbeschreibung der drei Tumoren wird deutlich, daß die im elektronenmikroskopischen Bild auf den ersten Blick so unähnlichen Tumoren doch einige Gemeinsamkeiten besitzen:

Die Zellen liegen in der Regel dicht beisammen und sind nur wenig ineinander verzahnt. Der Zelleib ist länglich, was sich an den vielen ohne Zellkern getroffenen Zellanschnitten zeigt. Die Plasmalemma bilden gelegentlich desmosomenähnliche Haftpunkte aus. Zwischen Tumorzellen und Bindegewebe werden in der Regel Basalmembranen gebildet. Die Kernform und das Chromatinverteilungsmuster kann variieren, die Kerne liegen häufig, so sie

Abb. 18:

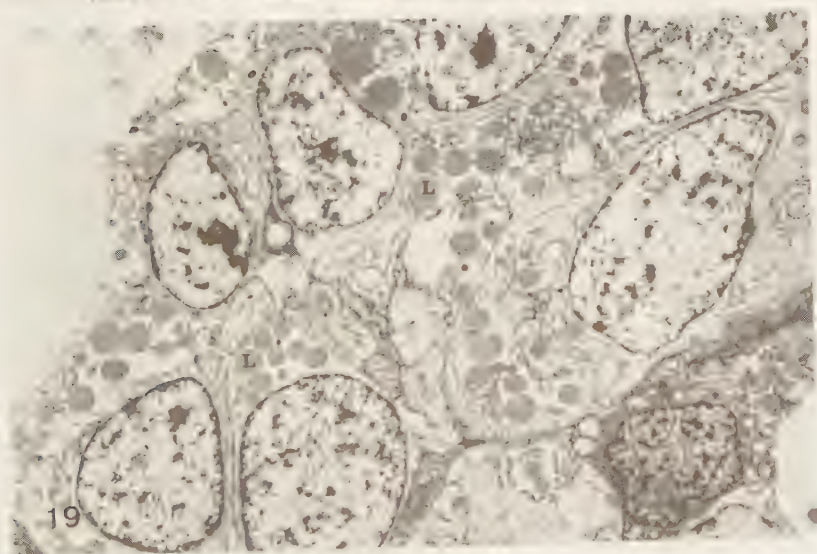
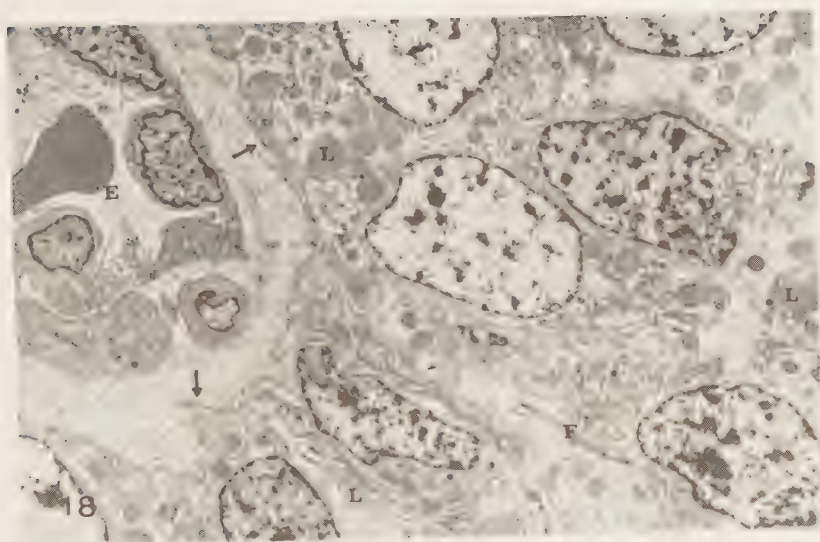
Ausschnitt aus einem Sertolizelltumor. Auf der Basalmembran (↓) senkrecht stehende fettreiche (L) Tumorzellen; filamentäres Material (F); links oben liegt ein Blutgefäß mit einem Erythrocyten (E).

Arch.Nr. 608a/2/5; Vergr.el.opt. 2000 x; Endvergr.
2700x .

Abb. 19:

Ausschnitt aus einem Sertolizelltumor. Zahlreiche Zellanschnitte z.T. ohne Kerne, viele Fetttropfen (L); mäßiger sonstiger Organellenbesatz.

Arch.Nr. 608a/3/12; Vergr.el.opt. 2000 x; Endvergr.
2700x .



am Rande von Zellgruppen liegen, senkrecht zur Basalmembran. Nucleoli werden gefunden, sind jedoch nicht auffällig. An den Zellorganellen fallen besonders die Mitochondrien auf, die z.T. lang und schmal sind und quer-gestellte Cristae haben. Endoplasmatisches Retikulum kommt sowohl in granulärer als auch in agrapulärer Form vor, die Golgiapparate sind nicht besonders stark ausgebildet. In allen Tumoren werden Fetttropfen gefunden, in einem besonders viele. Ribosomen und Polysomen sind in allen Tumoren vorhanden. Dichte runde, unterschiedlich große Körper werden in den Tumoren häufig gesehen. In allen Tumoren ist das Auftreten von Zellen und feinen intracytoplasmatischen Filamenten üblich.

Zum Abschluß der Befunderhebung sollen die feinstrukturellen Merkmale der Zellen der 3 Tumortypen nochmals vereinfacht tabellarisch dargestellt werden:

Tumorart	Leydigzell-tumor	Seminom	Sertoli-zelltumor
Zellform	polygonal	pflaster-artig	länglich
Basalmembran	ja	ja	ja
Organellen-gehalt	sehr groß	gering	mäßig
Kernform	meist oval	oval	polygonal
glattes endoplas-matisches Retikulum	viel	kaum	mäßig
Mito-chondrien	groß, tubulär	rundlich bis oval querge-stellte Cristae	schmal läng-lich querge-stellte Cristae
Golgi	nicht auffällig	auffällig	nicht auffällig
Fetttröpfen	sehr viel	sehr selten	öfters
elektronen-dichte Körper	öfters	sehr selten	oft
gebündelte Filamente	kaum	nein	häufig
Glykogen	ja	nein	ja

C. Diskussion

Aufgabe der Untersuchung war es, Merkmale zu erarbeiten, mit deren Hilfe bestimmte Tumortypen im Hoden des Hundes auf subzellulärer Ebene charakterisiert werden können. Auf dieser Basis sollte untersucht werden, ob es mit Hilfe des Elektronenmikroskops gelingt Tumoren näher anzusprechen, die lichtmikroskopisch nicht eindeutig klassifiziert werden können, d.h. deren Histogenese unklar ist.

Zunächst einige Bemerkungen zur subzellulären Typisierung der 3 häufigsten beim Rüden bekannten Tumorarten:

Während die Leydigzelltumoren beim Menschen selten auftreten (COLLINS und CAMERON, 1964; RIBBAT et al., 1973), sind sie beim Hund durchaus häufig zu finden. So konnten die charakteristischen Merkmale dieser Tumorart im eigenen Material anhand von 12 Tumoren festgelegt werden. Als Kriterien für den Leydigzelltumor können aufgrund von Vergleichen mit der Normalstruktur von Leydig'schen Zwischenzellen des Hundes die Wachstumsform in Zellballen, die runde bis ovale Kernform, zahlreiche Fetttropfen und ein sehr stark ausgebildetes glattes endoplasmatisches Retikulum angesehen werden. Auch zeigen die Mitochondrien durch ihre tubuläre Innenstruktur und die großen intramitochondrialen Granula eine typische und damit andere Ausprägung als die der beiden übrigen Tumorarten. Sogenannte Reinke-Kristalle, wie sie in menschlichen Normalleydig-

zellen (de KRETZER, 1967) und Leydigzelltumoren beschrieben wurden (CERVOS-NAVARRO, 1964; BEALS et al., 1965; RIBBAT et al., 1973), sind nach den eigenen Erhebungen beim Hund weder in normalen Leydigzellen noch in Leydig-tumorzellen zu finden. Gleiches gilt im übrigen für die Ratte (ROTH et al., 1970).

Aufgrund des Vergleichs mit normalen Leydigzellen des Hundes wie sie auch von SETOGUTI et al. (1974) beschrieben wurden, kann festgestellt werden, daß die Tumorzellen eines Teiles der untersuchten Leydigtumoren (9 von 12) keine nennenswerten Strukturveränderungen erkennen lassen, d.h., daß ihre Ultrastruktur - einschließlich der Ausbildung von Basalmembranen - fast völlig der Normalstruktur entspricht; Gleiches geht aus Berichten über derartige Tumoren beim Menschen (CERVOS-NAVARRO, 1964; BEALS et al., 1965) hervor. Als besonders typisch für Leydigzellen gelten die großen Mengen glatten endoplasmatischen Retikulums und die großen Mitochondrien mit tubulären Innenstrukturen, die beide bei der Steroidsynthese beteiligt sein sollen (ROTH et al., 1970; REDDY et al., 1973; FLADERER et al., 1974; KAY et al., 1975). Dies steht im Einklang damit, daß zum Mindesten einem Teil der Leydigzelltumoren beim Hund (KAHAN, 1955; COTCHIN, 1960; GEMBARDT, 1971) und auch beim Menschen (COLLINS und CAMERON, 1964; BEALS et al., 1965; RIBBAT et al., 1973; FLADERER et al., 1974; GABRILOVE et al., 1975) endokrine Aktivität zugesprochen wird.

Die 2. Untergruppe der Leydigzelltumoren zeigt zwar das Wachstumsverhalten der ersten, die Tumorzellen lassen jedoch eine weit geringere Ausdifferenzierung der typischen Leydigzellorganellenausstattung erkennen. Da das zur Steroidsynthese notwendige glatte endoplasmatische Retikulum teilweise nur schwach entwickelt ist, und auch die typischen tubulären Mitochondrieninnenstrukturen fehlen, muß angenommen werden, daß eine wesentliche steroidproduzierende Aktivität bei diesen Zellen nicht existiert.

Die elektronenmikroskopische Untersuchung der lichtmikroskopisch als Seminome angesprochenen Tumoren zeigt, daß es zwei unterschiedliche Arten von Zellen mit Zwischenstadien in diesen Tumoren gibt. Ein Zelltyp ist undifferenziert und organellenarm, er wird in Seminomen des Hundes am häufigsten angetroffen und kann als sehr typische Zelle angesehen werden. PIERCE (1966) bezeichnet diesen Zelltyp in menschlichen Seminomen als undifferenzierte Seminomzelle. Ein Vergleich mit den Befunden, die HOLSTEIN und KÖRNER (1974) an menschlichen Seminomzellen erhoben haben, ergibt, daß die undifferenzierten Zellen des Seminoms beim Rüden dem Typ 3 der menschlichen Seminomzelle entsprechen. Die unreifen Seminomzellen des Rüdendhodens weisen jedoch einen höheren Differenzierungsgrad auf als die Tumorzellen, die in sogenannten embryonalen Carcinomen des Hodens des Menschen und der Maus auftreten (PIERCE und BEALS, 1964; PIERCE, 1966). Diese

gleichen embryonalen Samenzellen.

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen undifferenzierten Seminomzellen beim Rüden ähneln in ihrer Feinstruktur den frühen germinativen Zellen, d.h. den Spermio gonien oder undifferenzierten Spermatiden. Sie unterscheiden sich von ihnen jedoch vor allem durch die Größe des Zelleibs und der Kerne. Sie besitzen höchst selten eine so ausgeglichene ovale Kernform, wie sie den frühen germinativen Zellen eigen ist. Auch zeigen die Mitochondrien der Tumorzellen nicht die typische runde Form mit zentraler Vacuolisierung, wie sie die Zellen des gesunden Hodenparenchyms aufweisen. Auch der Golgiapparat ist nicht so stark entwickelt wie in normalen germinativen Zellen.

Die im Normalhoden aller bisher untersuchten höheren Spezies so häufig anzutreffenden Interzellularbrücken zwischen den Samenzellen fehlen bei den hier untersuchten Seminomen des Hundes völlig. Es sind dafür desmosomenähnliche Bildungen festzustellen, die jedoch nicht häufig auftreten. Interdigitationen und Schlußleistenbildungen fehlen ebenfalls, hingegen sind die Seminomzellen außerordentlich dicht gepackt und liegen nur in Gebieten der Nekrobiose aufgelockert.

Der 2. Zelltyp (Zelle vom kondensierten Typ) zeichnet sich durch ein elektronendichteres Cytoplasma und zahlreiche Organellen aus. Er kommt viel weniger häufig vor als die undifferenzierte Zelle und liegt vor allem gegen

die Nekroseherde zu, an deren Rändern Fragmente dieser Zellen zu finden sind. In den intratubulär wachsenden Seminomen wird die "kondensierte" Zelle selten gefunden. Sie ist polymorph und wirkt zwischen den undifferenzierten Zellen wie eingezwängt. Die Organellen sind vacuolär aufgetrieben, die Kerne polymorph mit z.T. tiefen Einschnitten. Das Chromatin ist klumpig über das Nucleoplasma verteilt. Insgesamt scheint die Zelle differenzierter, aber zugleich auch anfälliger gegen Schäden zu sein. Da Zwischenstadien in jeder Variation gefunden werden, besteht die Annahme wohl zu Recht, daß es sich hier um verschiedene Differenzierungsstadien der gleichen Tumorzellen handelt. Die eigenen Befunde decken sich dabei im Prinzip mit denen, die an menschlichen Seminomen gefunden wurden (PIERCE, 1966), wenngleich dort der differenziertere Typ häufiger vertreten ist.

Insgesamt läßt sich sagen, daß Seminome, solange sie wenigstens z.T. aus dem undifferenzierten Zelltyp bestehen, mit Sicherheit von den anderen organoiden Tumortypen im Hoden des Hundes unterschieden werden können.

Hinweise darauf, daß es beim Hund sogenannte "Spermatocytic Seminoma" gibt, wie sie in der humanmedizinischen Literatur beschrieben werden (ROSAI et al., 1969; MOSTOFI, 1973), konnten nicht gefunden werden. Die Zellen dieser Tumoren zeigen eine verhältnismäßig hohe spermatidenähnliche Differenzierung. So wurden von ROSAI et al. (1969) Interzellulärbrücken und Zilienbildungen in genau der

gleichen Art beschrieben, wie man sie vom Reifungsvorgang der germinativen Zellen am normalen Hoden kennt. Da bisher auch keine lichtmikroskopischen Beschreibungen solcher Tumoren beim Hund existieren, kann daraus geschlossen werden, daß Seminome mit Spermatocytendifferenzierung, falls es sie beim Hund überhaupt gibt, sicher keine große Rolle spielen.

Während die Charakterisierung der Leydigzelltumoren und der Seminome keine allzugroße Schwierigkeit macht, liegen die Verhältnisse bei den sogenannten Sertolizelltumoren etwas anders. Normale Sertolizellen besitzen eine nur wenig typische Ultrastruktur. Die wenigen Charakteristika fehlen im allgemeinen in den Tumorzellen. So wurde z.B. in keinem der untersuchten Schnitte die für Sertolizellen typischen Zellkontakte gefunden, die im Kapitel "Normalstruktur" beschrieben wurden. Auch die großen Phagosomen und die Kristalloide nach Charcot-Böttcher fehlen in den Tumorzellen. Zusätzlich variieren Organellengehalt und Kernform. Trotzdem ließen sich in den 3 Tumoren einige Gemeinsamkeiten finden wie Basalmembranen, Desmosomen, Fetttropfen, längliche Mitochondrien und elektronendichte Einschlüsse. Auch die intracytoplasmatischen Filamente und zahlreiche Polysomen wurden in allen lichtmikroskopisch von Sertolizellen abgeleiteten Tumoren gefunden. Als relativ typisch kann gelten, daß die Tumorzellen länglich und wo sie an die Basalmembran angrenzen, senkrecht zu dieser angeordnet sind.

Insgesamt kann man sagen, daß die Zellen der untersuchten 3 Tumoren untereinander Gemeinsamkeiten haben, daß sie aber doch wenig Ähnlichkeit mit normalen Sertolizellen zeigen; dies liegt möglicherweise einfach daran, daß die Tumorzellen nicht mehr die Funktion der normalen Sertolizellen zu erfüllen haben.

Daß die Zellpopulation innerhalb eines Tumors uneinheitlich ist, verwundert nicht. Die Ernährungsbedingungen, die die Zellen vorfinden, sind natürlich u.a. von der Entfernung vom ernährenden Gefäßbindegewebe abhängig. Daß in zahlreichen Tumorzellzapfen deshalb zugrundegehende oder bereits nekrotische Zellen gefunden werden, ist nur folgerichtig. So wird auch der Tumorzelltyp in El-Nr. 608, der durch dunkleres Cytoplasma und sehr dicht gelagerte Organellen sowie durch den polymorphen Kern gekennzeichnet ist, als degeneratives Stadium des sonst vorherrschenden Zelltyps angesprochen.

Ein Vergleich mit dem Sertolizelladenom beim Menschen, dessen Ultrastruktur ABLE und LEE (1969) untersucht haben, zeigt, daß die Gemeinsamkeiten dieses Tumors mit den Fällen unseres Materials nicht allzu groß sind. Ganz offensichtlich bildet bei dem o.a. Adenom das glatte endoplasmatische Retikulum das Hauptkontingent an Organellen, während es bei den Hundetumoren wohl vorhanden, aber keineswegs besonders auffällig ist. Intracytoplasmatische Filamente, die in den eigenen Fällen durchaus häufig zu finden sind, kamen im Adenom des Menschen nicht

vor. Desmosomen waren hier häufig, bei unseren Tumoren nicht. Kristalloide nach Charcot-Böttcher wurden in den Tumoren beider Spezies nicht gesehen.

Abschließend kann man zusammenfassend folgendes feststellen: An Hand ultrastruktureller Charakteristika der Tumorzellen kann man bestätigen, daß sich die meisten Tumoren des Hundehodens entweder von germinativen Zellen oder von Leydig'schen Zwischenzellen ableiten lassen. Was die Sertolizelle als Mutterzelle einzelner Hodenblastome beim Rüden betrifft, so sind die Untersuchungsergebnisse nicht so eindeutig, da der Tumorzelle besonders typische Attribute der Normalzelle fehlen. Trotzdem gibt es im licht- und elektronenmikroskopischen Bereich Anhaltspunkte dafür, daß sich die Tumorzellen von Sertolizellen ableiten lassen. Die bislang nur auf lichtmikroskopischen Befunden basierende Klassifizierung findet somit ihre Bestätigung. Es bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten, ob Hodenblastome, deren Histogenese man an Hand lichtmikroskopisch erfaßbarer Strukturen bzw. Charakteristika nicht ableiten kann, mit Hilfe elektronenmikroskopischer Strukturanalysen näher zu typisieren sind. Daß dies nur dann gelingen kann, wenn der Tumorzelle wenigstens einzelne charakteristische Merkmale der Normalzelle erhalten geblieben sind, liegt auf der Hand.

D. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über Ergebnisse ultrastruktureller Untersuchungen an 5 normalen Hundehoden und 30 Hodentumoren bei Rüden berichtet.

Im ersten Abschnitt werden ultrastrukturell erfaßbare Kennzeichen an Normalhodenzellen erarbeitet. Dabei werden die Zellen berücksichtigt, die nach derzeitigem Wissensstand die Mutterzellen der organotypischen Geschwülste sind, d.h. die germinativen Zellen, Leydig'sche Zwischenzellen und Sertolizellen.

Der zweite Teil der Arbeit befaßt sich mit ultrastrukturellen Befunden an Hodentumorzellen beim Rüden. Es werden Zellen von Tumoren untersucht, die lichtmikroskopisch als Leydigzelltumoren (12 Fälle), Seminome (15 Fälle) und Sertolizelltumoren (3 Fälle) angesprochen wurden. Die Zellstrukturen werden mit denen von Normalzellen verglichen. Es zeigt sich sowohl für den Leydigzelltumor als auch für das Seminom, daß viele Merkmale der Normalzelle in der Tumorzelle wiedergefunden werden. Für die Tumoren, die als Sertolizellblastome angesprochen werden, gilt dies nur eingeschränkt. Die besonders typischen Merkmale der Sertolizelle, der sehr große und tief gelappte Kern, die speziellen Interzellularkontakte zwischen den Zellen und die Kristalloide nach Charcot-Böttcher fanden sich in den Tumorzellen nicht. Ein Vergleich mit dem ultrastrukturellen Befund des einzigen

bisher beim Menschen beschriebenen Sertolizelladenoms ergab einige Gemeinsamkeiten. Obgleich die Befunde nicht eindeutig sind, spricht doch vieles dafür, daß auch Sertolizellen Mutterzellen von Hodentumoren beim Rüden sein können.

Der Einsatz elektronenmikroskopischer Untersuchungen zur Abklärung der Histogenese bislang nicht sicher klassifizierbarer Hodentumoren wird diskutiert.

S u m m a r y

This paper presents the results of an ultramicroscopic study on five normal canine testes as well as 30 canine testicular neoplasias.

The first part deals with the ultramicroscopic characteristics of the normal testicular cells of control dogs. Only those cells which current scientific knowledge considers to be the cells of origin for testicular tumours were studied, e.g. the germinal epithelium, the interstitial cells, and the Sertoli cells. The second part reports the ultramicroscopic findings on canine testicular neoplasias.

Tumours which were classified by light microscopy to be interstitial cell tumours (12 cases), Seminomas (15 cases), and Sertoli cell tumours (3 cases) were investigated. The cellular structures were compared with those of normal testicular cells. It was evident that in both the interstitial cell tumours and the Seminomas many characteristics can be detected also in the neoplastic cells. This is only partly true concerning the Sertoli cell tumours. The typical features of Sertoli cells such as the large and pronounced foldings of the nucleus, the special intercellular contacts between the cells, and the crystalloids of CHARCOT-BÖTTCHER were not found in canine tumor cells. The comparison of the results of this study with those reported in the only

existing description of a human Sertoli cell adenoma yielded few similarities.

Although the findings are not definite there is much indication that testicular tumours in dogs can also be derived from Sertoli cells. The use of electron microscopy for histogenetic classification of canine testicular neoplasias which are not easy to classify is discussed.

E. Literaturverzeichnis

- | | |
|--|--|
| ABLE, M.E. und
LEE, J.C.: | Ultrastructure of a sertoli-cell
adenoma of the testis.
Cancer, <u>23</u> , 481-486 (1969) |
| ALTORFER, J.,
FUKUDA, T. und
HEDINGER, Chr.: | Desmosomes in Human Seminiferous
An Electron Microscopic Study.
Virchows Arch.B.Cell Path.
<u>16</u> , 181-194 (1974) |
| BAWA, S.R.: | Fine structure of the Sertoli
cells of human testis.
J.Ultrastruct.Res. <u>9</u> , 459-474
(1963) |
| BEALS, T.F.,
PIERCE jr., G.B. und
SCHROEDER, C.F.: | The ultrastructure of human testi-
cular tumors. I. Interstitial cell
tumors.
J. Urol. <u>93</u> , 64 (1965) |
| BERNARD, G. und
CONNER, L.A.: | Ultrastructure of Developing Germ
Cells in the Fetal Rabbit Testis.
Amer. J. of Anatomy.
<u>136</u> , 23-42 (1973) |
| BRÖCKELMANN, J.: | Fine structure of germ cells and
Sertoli cells during the cycle of
the seminiferous epithelium in
the rat.
Z.Zellforsch. <u>59</u> , 820-850 (1963) |
| BUKOFZER, E.: | Über das Verhalten der Krystalle
und Krystalloide im Hoden bei den
verschiedenen Erkrankungen und
Altersstufen. Virchows Arch.path.
Anat. <u>248</u> , 427-449 (1924) |
| BURGOS, M.H., und
FAWCETT, D.W.: | Studies on the fine structure of
the mammalian testis. I. Differen-
tiation of the spermatids in the
cat (Felis domestica).
J. biphys.biochem.Cytol. <u>1</u> , 287-
300 (1955) |
| CARR, I.: | The ultrastructure of an inter-
stitial-cell neoplasm of testis
that produced large amounts of
ground-substance.
J. path. <u>107</u> , 223-224 (1972) |

- CERVOS-NAVARRO, J.E.
TONNUTTI, E. und
BAYER, J.M.: Elektronenmikroskopische Untersuchung eines androgenbildenden Leydigzelltumors.
Endokrinologie 47, 23-51 (1964)
- CHRISTENSEN, A.K.: The fine structure of testicular interstitial cells in guinea pigs.
J.Cell Biol. 26, 911-935 (1965)
- CHRISTENSEN, A.K. und
FAWCETT, D.W.: The fine structure of testicular interstitial cells in mice.
Amer.J.Anat. 118, 551-572 (1966)
- COFFIN, D.L.,
MUNSON, T.O. und
SCULLY, R.E.: Functional Sertoli cell tumor with metastasis in a dog.
J.Amer.Vet.Med.Ass. 121, 352-359 (1952)
- COLLINS, D.H. und
CAMERON, K.M.: Interstitial cell tumors.
Brit.J.Urol. 36, (Suppl.) 62-69 (1964)
- COMHAIRE, F.,
MATTHEUWS, D. und
VERMEULEN, A.: Testosterone and oestradiol in dogs with testicular tumours. Acta endocrinologica, Vol. 77, Nr. 2, 408-416 (1974)
- COTCHIN, E.: Testicular neoplasms in dogs.
J.Comp.Path. 70, 232-248 (1960)
- DIERICH, R.,
WROBEL, K.-H. und
SCHILLING, E.: Die Ultrastruktur der Zwischenzellen im Schweinehoden während der postnatalen Entwicklung.
Verh.Anat.Ges. 68, 251-254 (1974)
- DIERICH, R. und
WROBEL, K.H.: Membranspezialisierungen bei Sertolizellen des Schweines. Verh. Anat.Ges. 69, 845-847 (1975)
- DOW, C.: Testicular tumours in the dog.
J. Comp.Path. 72, 247-265 (1962)
- DYM, M.: The fine structure of the monkey (Macaca) Sertoli cell and its role in establishing the blood-testis barrier.
Anat. Rec. 175, 639-656 (1973)
- DYM, M. und
FAWCETT, D.W.: Further observation on the numbers of spermatogonia, spermatocytes, and spermatids connected by intercellular bridges in the mammalian testis.
Biol.Reprod. 4, 195-215 (1971)

- FAWCETT, D.W. und
BURGOS, H.:
Studies on the fine structure of
the mammalian testis. II. The human
interstitial tissue.
Amer.J.Anat., 107, 245-269 (1960)
- FERNER, H. und
MÜLLER, I.:
Die Bildung der Kopfkappe (Akro-
som) bei der Spermienentwicklung
des Mauswiesels.
Z.Zellforsch. 54, 105-117 (1961)
- FLADERER, H.,
VILITS, P.,
ANBÖCK, L. und
BINDER, M.:
Zwischenzellgeschwulst des Hodens
Zbl.allg.Path. 198, 510-518 (1974)
- FLICKINGER, C. und
FAWCETT, D.W.:
The junctional specializations of
the Sertoli cells in the seminife-
rous epithelium.
Anat.Rec. 158, 207-222 (1967)
- GABRILOVE, J.L. und
NICOLIS, G.L. et al.:
Feminizing interstitial cell tumor
of the testis: Personal obserations
and a review of the literature.
Cancer 35, 3.4, 1184-1202 (1975)
- GEMBARDT, C.:
Beitrag zur Histologie hormonell
aktiver und inaktiver Hodenneopla-
sien des Hundes.
Vet.med.Inaug.Diss. FU-Berlin (1971)
- HOLSTEIN, A.F. und
KÖRNER, F.:
Light and electronmicroscopical
Analysis of cell types in human
seminoma.
Virchows Arch.A Path.Anat. and
Histol. 363, 97-112 (1974)
- HORSTMANN, E.:
Elektronenmikroskopische Untersu-
chungen zur Spermiohistogenese beim
Menschen.
Z.f.Zellforsch. 54, 68-89 (1961)
- HUGGINS, C. und
MOULDER, P.V.:
Estrogen production by Sertoli cell
tumors of the testis.
Cancer Res. 5, 510-514 (1945)
- ICHIHARA, I.:
The fine structure of testicular
interstitial cells in mice during
postnatal development.
Z.Zellforsch., 108, 475-486 (1970)
- INNES, J.R.M.:
Neoplastic diseases of the testis
in animals.
J.Path.Bact. 54, 485-498 (1942)

- JUBB, K.V.F. und
KENNEDY, P.C.: Pathology of domestic animals.
Bd. I Academic Press, Academic Press,
New York und London (1963)
- KAHAN, I.H.: An atypical case of interstitial
cell tumor of the testicle in a dog.
J.amer.Vet.Med.Ass. 126, 471-472
(1955)
- KAY, K.,
FU, Y.S.,
KOONTZ, W.W. und
CHEN, A.T.L.: Interstitial-cell tumor of the
testis. Tissue culture and ultra-
structural studies.
Amer.J.Clin.Path., 63, 366-376 (1975)
- KÖHLER, H.: Seminom und Gynäkomastie bei einem
Hund.
Exper.Vet.med. 1, 105-115 (1950)
- KRETZER, D.M., de: The fine structure of the testi-
cular interstitial cells in men of
normal and drogenic status.
Z.Zellforsch. 80, 594-609 (1967)
- KURLAND, G.,
CHRISTENSEN, A.K. und
HUSEBY, R.A.: Changes in fine structure accompany-
ing estrogen-induced tumorigenesis
of leydig cell in the mouse testis.
Cancer Res., 35, 1671-1686 (1975)
- LAUFER, A. und
SULMAN, F.G.: Estrogenic Leydig-cell tumor with
multiple metastases in a dog. The
problem of bisexual hormone produc-
tion by gonadal cells.
J.Clin.Endocr. 16, 1151-1162 (1956)
- LEESON, C.R.: Observations on the fine structure
of rat interstitial tissue.
Acta Anat.(Basel) 52, 34-48 (1963)
- LIPOWITZ, A.J.,
SCHWARZ, A.,
WILSON, G.P. und
EBERT, J.W.: Testicular Neoplasms and Concomit-
ant Clinical Changes in the Dog.
J.Amer.Vet.Med.Ass. 163, 1364-1368
(1973)
- MEYER, G.F.: Interzelluläre Brücken (Fusome) im
Hoden und im Ei-Nährzellverband
von Drosophila Melanogaster.
Z.f.Zellforsch. 54, 238-251 (1961)
- MICHAEL, J.: Sertoli cell tumor in a Collie dog.
Veterinary Medicine, 69, 192-193
(1974)

- MOSIMANN, W. und
KÖNIG, H.: Männliche Geschlechtsorgane. In:
JOEST, E.: Handbuch der speziellen
pathologischen Anatomie der Haus-
tiere. 3. Aufl. Bd. 4 Parey, Berlin
und Hamburg (1964)
- MOSTOFI, F.K.: Testicular-Tumors. Etiologic and
Path. Features.
Cancer (Philad.) 32, 1186-1201 (1973)
- MOULTON, J.E.: Tumors in domestic animals.
University of California Press,
Berkeley und Los Angeles (1961)
- MURAKAMI, M.: Elektronenmikroskopische Untersuchun-
gen am interstitiellen Gewebe des Rat-
tenhodens unter besonderer Berücksich-
tigung der Leydigischen Zwischenzellen.
Z.Zellforsch. 72, 139-156 (1966)
- MUROTA, S.,
SHIKITA, M. und
TAMAOKI, B.: Intracellular distribution of the
enzymes related to androgen formation
in enzymes related to androgen forma-
tion in mouse testes (1).
Steroids 5/3, 409-413 (1965)
- NAGANO, T.: Some observation on the fine struc-
ture of the Sertoli cell in the human
testis.
Z.Zellforsch. 73, 89-106 (1966)
- NAGANO, T.: Fine structural relation between the
Sertoli cell in the differentiating
spermatid in the human testis.
Z.Zellforsch. 89, 39-43 (1968)
- NICANDER, L. und
PLOEN, L.: Fine structure of spermatogonia
and spermatocytes in rabbits.
Z.Zellforsch. 99, 221-234 (1969)
- NIELSEN, S.W. und
LEIN, D.H.: Tumours of the Testis In: International
Histological Classification of Tumors
of Domestic Animals.
Bull.Wld.Hlth.Org. 50, 71-78 (1974)
- PIERCE, G.B.: Ultrastructure of human testicular
tumors. Cancer (Philad.) 19, 1963-
1983 (1966)
- PIERCE, G.B. und
BEALS, T.F.: The ultrastructure of primordial ger-
minal cells of the fetal testes and
of embryonal carcinoma cells of mice.
Cancer Res. 24, 1553-1567 (1964)

- POTEL, K.: Lehrbuch der pathologischen Physiologie der Haustiere.
G. Fischer, Jena (1969)
- REDDY, J.,
SVOBODA, D.,
AZARNOFF, D. und
DAWAR R.: Cadmium-induced leydig cell tumors of rat testis: Morphologic and cytochemical study.
J.Nat.Cancer Inst., 51, 891-903 (1973)
- REINCKE: Beiträge zur Histologie des Menschen.
I. Über Krystalloidbildung in den interstitiellen Zellen des menschlichen Hodens.
Arch.f.mikrosk.Anat. 47, (1896)
- RIBBAT, O.,
ENGELKING, R.,
SEIFERTH, J.,
HUEBNER, G. und
SCHAEFER, J.E.: Zur Klinik und Behandlung von Leydig-Zell-Tumoren.
Z.Urol., 66, 593-601 (1973)
- ROSAI, J.,
KHODADOUST, K. und
SILBER, J.: Spermatocytic Seminoma. II. Ultrastructural Study.
Cancer (Philad.) 24, 103-116 (1969)
- ROTH, L.M.,
SPURLOCK, B.O.,
STERNBERG, W.H. und
RICE, B.F.: Fine structure of transplantable leydig cell tumors of the rat.
Amer.J.Path., 60, 137-152 (1970)
- ROTHWELL, B.: The ultrastructure of leydig cells in the testis of the domestic fowl.
J.Anat., 116, 245-253 (1973)
- ROWLEY, M.J.,
BERLIN, J.D. und
HELLER, C.G.: The ultrastructure of four types of human spermatogonia.
Z.Zellforsch. 112, 139-157 (1971)
- SCHULZE, C.: On the Morphology of the human sertoli cell.
Cell and Tissue Research B., 153, 339-355 (1974)
- SCULLY, R.E. und
COFFIN, D.L.: Canine testicular tumors. With special reference of their histogenesis, comparative morphology, and endocrinology.
Cancer 5, 512-605 (1952)
- SETOGUTI, T.,
ESUMI, H. und
SHIMIZU, T.: Electron mikroskopische studies on dog testicular interstitial cells.
Arch.hist.jap., 37, 97-108 (1974)

SINHA, A.A. und
SEAL, U.S.:

The testicular interstitial cells
of a lion and a three-toed sloth.
Anat.Rec., 164, 35-45 (1969)

SMITH, H.A. und
JONES, Th.C.J.:

Veterinary pathology. 3. Aufl.
Lea and Febinger, Philadelphia (1966)

TEUNISSEN, G.H.B.,
van der HORST, C.J.G.:

Onderzoek naar het voorkomen van
steroiden in afwijkende testikels
van honden.
Tschr.diergeneesk 93, 1237-1249
(1968)

ÜBERREITER, O.:

Über das Vorkommen und die Behand-
lungserfolge von Neubildungen bei
Tieren (Hund, Katze, Pferd).
Zbl.Vet.Med., Reihe A, 12, 711-743
(1965)

WARTENBERG, H.,
HOLSTEIN, A.F. und
VOSSMEYER, J.:

Zur Cytologie der pränatalen Gonaden-
Entwicklung beim Menschen. II. Elek-
tronenmikroskopische Untersuchungen
über die Cytogenese von Gonocyten
und fetalen Spermatogonien im Hoden.
Z.Anat.Entwickl.-Gesch. 134, 165-
185, (1971)

WROBEL, K.-H. und
DIERICHS, R.:

Wachstum und Differenzierung der Ser-
tolizellen im Schweinehoden während
der postnatalen Ontogenese.
Verh.Anat.Ges. 69, 723-724 (1975)

Abschließend darf ich Herrn Professor Dr. J. von Sanders-
leben für die Überlassung des Themas und die großzügige
Unterstützung danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. D. von Bomhard für
seine jederzeit gern gewährte und weitgehende Unterstüt-
zung sowie für die Mithilfe und Korrektur bei der sprach-
lichen Ausarbeitung der Arbeit.

Für die technische Hilfe bin ich Frau A. Siebert verpflich-
tet.

Als Stipendiatin der Thailändischen Regierung danke ich
dieser für die Möglichkeit, in Deutschland mein Studium
fortsetzen zu können.

Lebenslauf

- 1941 Am 26. Januar wurde ich als Tochter des Zahnarztes Chaung Chandra-ratana und seiner Ehefrau Pranom, geborene Ungtrakul, in Prachinburi, Thailand, geboren.
- 1960 Abitur an der Benjamarachalai-Schule in Bangkok.
- 1961-1967 Studium der Tiermedizin an der Kasetsart-Universität in Bangkok.
- 1967 Doctor of Veterinary Medicine (D.V.M.) an der Kasetsart-Universität.
- 1967-1968 Staatsbeamtin in der Abteilung für Tierzuchtentwicklung des Landwirtschaftsministeriums (Department of Livestock Development Agricultural Ministry).
- 1968 Wissenschaftliche Assistentin für Tierpathologie an der Tierärztlichen Fakultät der Kasetsart-Universität.
- 1969 Heirat mit dem Landwirtschaftswissenschaftler S. Pukkavesa.
- 1972 Von Mai bis Oktober Praktikantin für Tiergesundheit in Japan auf Veranlassung der Oversea Technical Cooperation Agency (O.T.C.A.).
- 1974 Fortbildungsstudium als thailändische Regierungsstipendiatin an dem Institut für Tierpathologie des Fachbereichs Tiermedizin der Universität München.

